

Futtermittelantigen-spezifisches IgE bei Hunden mit vermuteter Futtermittelunverträglichkeit

von Sandra Anna Baumann geb. Schröer

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Futtermittelantigen-spezifisches IgE bei Hunden mit vermuteter
Futtermittelunverträglichkeit

von Sandra Anna Baumann geb. Schröer
aus Oberkirch

München 2017

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Krankheiten, Dermatologie und Neurologie der kleinen
Haustiere sowie für klinische Labordiagnostik

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Mueller

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, PhD
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Mueller
Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Thomas Göbel

Tag der Promotion: 29. Juli 2017

Für meine Familie.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	5
1.	Nahrungsmittelallergie beim Menschen.....	5
1.1.	Einteilung und Nomenklatur	5
1.2.	Epidemiologie	6
1.3.	Risikofaktoren	8
1.4.	Pathogenese	8
1.4.1.	Die Darmschranke	9
1.4.2.	Orale Toleranz.....	10
1.4.2.1.	Faktoren, die die orale Toleranz beeinflussen.....	12
1.4.3.	Immunmechanismen bei der Nahrungsmittelallergie	14
1.4.3.1.	IgE-mediierte Mechanismen	14
1.4.3.2.	Nicht-IgE-mediierte Mechanismen	14
1.4.3.3.	Gemischte Immunmechanismen	15
1.4.4.	Nahrungsmittelallergene	16
1.5.	Klinik.....	17
1.5.1.	Respiratorische Symptome.....	18
1.5.2.	Gastrointestinale Symptome	18
1.5.2.1.	Nahrungsmittelprotein-induziertes Enterocolitis-Syndrom	19
1.5.2.2.	Nahrungsmittelprotein-induzierte Proktokolitis.....	19
1.5.2.3.	Nahrungsmittelprotein-induzierte Enteropathien.....	19
1.5.2.4.	Zöliakie.....	20
1.5.2.5.	Eosinophile Ösophagitis (EO).....	20
1.5.2.6.	Eosinophile Gastroenteritis	20
1.5.3.	Dermatologische Symptome	21
1.5.3.1.	Urtikaria und Angioödem.....	21
1.5.3.2.	Atopische Dermatitis (AD)	21
1.5.3.3.	Dermatitis herpetiformis (DH)	22
1.5.4.	Kardiovaskuläre Symptome	23
1.5.5.	IgE-mediierte Anaphylaxie	23
1.6.	Diagnose.....	24
1.6.1.	Anamnese und klinische Untersuchung	25

1.6.2.	Skin Prick Test	25
1.6.3.	Allergen-spezifisches Serum-IgE (sIgE).....	26
1.6.3.1.	Komponentendiagnostik/ Component-resolved diagnostics (CRD)	27
1.6.4.	Oraler Provokationstest	27
1.6.4.1.	Offener oraler Provokationstest	28
1.6.4.2.	Geblindete orale Provokationstests	29
1.6.5.	Eliminationsdiät	30
1.6.6.	Nicht empfohlene Tests.....	31
1.6.6.1.	Intradermaltest.....	31
1.6.6.2.	Atopy Patch Test	31
1.6.6.3.	Messung des Gesamt-IgE.....	31
1.6.7.	Wissenschaftlich nicht anerkannte Tests.....	32
1.7.	Therapie.....	32
1.7.1.	Vermeidung auslösender Nahrungsmittel	32
1.7.2.	Allergen-spezifische Immuntherapie	34
1.7.2.1.	Orale Immuntherapie (OIT)	34
1.7.2.2.	Sublinguale Immuntherapie (SLIT)	35
1.7.2.3.	Epikutane Immuntherapie	36
1.7.3.	Nicht-Allergen-spezifische Therapie	36
1.7.3.1.	Monoklonale Anti-IgE Antikörper.....	36
1.7.3.2.	Traditionelle chinesische Medizin (TCM)	36
1.7.3.3.	Probiotika	37
1.7.4.	Medikamentelle Behandlung.....	37
2.	Futtermittelallergie beim Hund	37
2.1.	Nomenklatur.....	38
2.2.	Epidemiologie	38
2.3.	Pathogenese	39
2.3.1.	Gastrointestinale mukosale Barriere	40
2.3.2.	Orale Toleranz.....	41
2.3.3.	Immunologische Mechanismen.....	42
2.3.3.1.	Hypersensitivitätsreaktion vom Sofort-Typ	43
2.3.3.2.	Hypersensitivitätsreaktionen vom Intermediären-Typ.....	43
2.3.3.3.	Hypersensitivitätsreaktionen vom verzögerten Typ.....	43
2.3.4.	Futtermittelallergene	44

2.4.	Klinik.....	45
2.4.1.	Gastrointestinale Symptome	46
2.4.1.1.	Inflammatory Bowel Disease (IBD)	46
2.4.1.2.	Gluten-sensitive Enteropathie (GSE)	47
2.4.1.3.	"Protein-loss" Enteropathie (PLEP) und Nephropathie (PLNP) beim Soft Coated Wheaten Terrier (SCWT).....	47
2.4.2.	Dermatologische Symptome	48
2.5.	Diagnostik	49
2.5.1.	Differentialdiagnosen und deren Ausschluss	49
2.5.2.	Eliminationsdiät	50
2.5.2.1.	Dauer der Eliminationsdiät.....	54
2.5.2.2.	Interpretation des Ansprechens auf eine Eliminationsdiät.....	55
2.5.2.3.	Provokation	57
2.5.3.	Alternative Diagnoseverfahren	58
2.5.3.1.	Messung futtermittelantigen-spezifischer Immunglobuline E	58
2.5.3.2.	Messung futtermittelantigenspezifischer IgG	59
2.5.3.3.	Hauttests	60
2.5.3.3.1.	Intradermaltest.....	60
2.5.3.3.2.	Patch Test	61
2.5.4.	Weitere Diagnoseverfahren.....	61
2.6.	Management futtermittelallergischer Hunde.....	61
3.	Kreuzreaktionen.....	62
3.1.	Humanmedizin	63
3.1.1.	Allergie gegen Milch.....	63
3.1.2.	Allergie gegen Eier.....	66
3.1.3.	Allergie gegen Fisch und Schalentiere.....	67
3.1.4.	Allergie gegen Fleisch.....	68
3.1.4.1.	Kreuzreaktionen zwischen Fleisch und Tierschuppen/ -epithel.....	69
3.1.5.	Allergien gegen pflanzliche Lebensmittel.....	70
3.1.6.	Pollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie – Das orale Allergiesyndrom (OAS)	71
3.1.7.	Diagnose und Management.....	73
3.1.7.1.	Management der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie	74
3.2.	Tiermedizin	75

III.	MATERIAL UND METHODEN	77
1.	Material	77
1.1.	Hunde	77
1.2.	Futtermittelantigen-spezifische IgE-Tests.....	77
1.2.1.	Getestete Allergene	78
2.	Methoden.....	79
2.1.	Vorbereitung der Daten	79
2.1.1.	Umwandeln der Daten.....	79
2.1.2.	Zusammenführen der Daten und Bildung von Allergen-Gruppen.....	79
2.2.	Statistische Auswertung der Daten	80
2.2.1.	Weitergabe der Daten.....	80
2.2.2.	Deskriptive Analyse	80
2.2.3.	Odds Ratios innerhalb und zwischen Allergengruppen	81
2.2.4.	Sensitivitätsanalyse der Odds Ratios durch das additive Modell.....	82
2.2.5.	Anzahl Reaktionen zwischen verwandten und nicht-verwandten Allergenpaaren	83
2.2.6.	Stichprobentheorie	83
IV.	ERGEBNISSE	84
1.	Deskriptive Analyse.....	84
1.1.	Relative und absolute Ausschläge.....	84
1.2.	Ausschluss Allergene	87
2.	Odds Ratios.....	88
2.1.	Ergebnisse innerhalb der Allergen-Gruppen (verwandte Allergen-Paare)	90
2.2.	Ergebnisse zwischen den Allergen-Gruppen (nicht-verwandte Allergen- Paare).....	90
3.	Sensitivitätsanalyse der Odds Ratios durch das additive Modell	91
4.	Anzahl Reaktionen zwischen verwandten und nicht-verwandten Allergenpaaren	92
5.	Stichprobentheorie	93
V.	DISKUSSION	94
1.	IgE-Tests	94

2.	Reaktionen zwischen verwandten Allergenpaaren	94
3.	Reaktionen zwischen nicht-verwandten Allergenpaaren	96
4.	Weiteres Vorgehen	97
5.	Schlussfolgerung.....	98
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	99
VII.	SUMMARY.....	101
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	103
IX.	ANHANG	136
1.	Herleitung der Formel zur Berechnung der Sensitivitätsanalyse der Odds Ratios.....	136
2.	Tabellenverzeichnis.....	140
3.	Abbildungsverzeichnis.....	140
X.	DANKSAGUNG	141

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACVD	American College of Veterinary Dermatology/ Amerikanisches College für Veterinärdermatologie	GSE	Gluten-sensitive Enteropathie
AD	Atopische Dermatitis	HLA	Human Leukocyte Antigen
Ah	Arachis hypogaea/ Erdnuss	IBD	Inflammatory Bowel Disease/ Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
alpha-Gal	Galactose-alpha-1,3-galactose	IgA	Immunglobulin A
Basophile	Basophile Granulozyten	IgE	Immunglobulin E
BSA	Bovines Serum Albumin	IgG	Immunglobulin G
B-Zellen	B-Lymphozyten	IgM	Immunglobulin M
Ca.	Circa, ungefähr	IL	Interleukin
CD	Cluster of differentiation	kDA	Kilodalton
CE	Chronische Enteropathie	KR	Kreuzreaktion
CRD	Component-resolved diagnostic/ Komponentendiagnostik	LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
DH	Dermatitis herpetiformis	LTP	Lipid-Transfer Protein
Dr.	Doktor	mg	Milligramm
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie	min	Minuten
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	M-Zellen	Microfold-Zellen
EO	Eosinophile Ösophagitis	MHC	Major Histocompatibility Complex
Eosinophile	Eosinophile Granulozyten	mL	Milliliter
Evtl.	Eventuell	Neutrophile	Neutrophile Granulozyten
Fcε-Rezeptor	Fc Epsilon Rezeptor	NHA-NES	National Health and Nutrition Survey
FLUDT	Feline Lower Urinary Tract Disease/ Untere Harnwegserkrankung der Katze	NIAID	National Institut of Allergy and Infectious Diseases
GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue	OAS	Orales Allergiesyndrom
GI	Gastrointestinal	OIT	Orale Immuntherapie
GIT	Gastrointestinaltrakt	OSA	Ovines Serum Albumin
		pANCA	Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody
		PCR	Polymerase chain reaction/ Polymerase Kettenreaktion
		PLEP	Protein losing Enteropathy/ Enterales Eiweißverlustsyndrom
		PLNP	Protein-losing Nephropathy/ Proteinverlust Nephropathie

PR	Pathogenesis-related Protein
Prof.	Professor
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
SCWT	Soft Coated Wheaten Terrier
SDS-Page	sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis/ Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese
sIgE	Allergen-spezifisches Serum IgE
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
TGF- β	Transforming growth factor-beta
TH-Zellen	T-Helfer-Zellen
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TR-Zellen	Regulatorische T-Zellen
μ g	Mikrogramm
US	United States/ Vereinigte Staaten
USA	United States of America/ Vereinigte Staaten von Amerika
Vs.	Versus/ gegen(übergestellt)
WAO	World Allergy Organization

I. EINLEITUNG

Der Begriff „Futtermittelunverträglichkeit“ lässt sich in immunologische und nicht-immunologische Reaktionen einteilen. Alle immunologischen Reaktionen werden hierbei der Futtermittelallergie zugeordnet. Nicht-immunologische Reaktionen werden als Futtermittelintoleranz bezeichnet. Zur Futtermittelintoleranz zählen Futtermittel-Überempfindlichkeit, Futtermittelvergiftungen, anaphylaktische Futtermittelreaktionen, sowie pharmakologische und metabolische Reaktionen auf Futtermittel (BIOURGE et al., 2004; LOEFFLER et al., 2004; VERLINDEN et al., 2006).

Neueren Erkenntnissen zufolge liegt die Prävalenz von Futtermittelunverträglichkeiten bei Hunden mit Hautreaktionen bei 12%, bei Hunden mit allergischen Hautreaktionen bei 26% (PROVERBIO et al., 2010). Hinsichtlich Alter und Geschlecht der betroffenen Hunde gibt es keine Prädispositionen. Allerdings haben einige Hunderassen ein, statistisch noch nicht bestätigtes, höheres Risiko von einer Futtermittelreaktion betroffen zu sein (CHESNEY, 2002; VERLINDEN et al., 2006). Zu diesen Rassen gehören unter anderem Boxer, Cocker und Springer Spaniels, Collies, Dalmatiner, Deutsche Schäferhunde, Retriever, Miniatur Schnauzer, Shar Peis und West Highland White Terrier (VERLINDEN et al., 2006; PICCO et al., 2008).

Klinisch äußert sich die Futtermittelunverträglichkeit in unspezifischen gastrointestinalen und dermatologischen Symptomen. Nicht-saisonaler Juckreiz stellt das häufigste Symptom einer Futtermittelallergie dar. Dieser Juckreiz ist konstant, kann aber in seiner Intensität variieren (VERLINDEN et al., 2006). Er kann generalisiert auftreten oder auf einzelne Bereich begrenzt sein. Teilweise stellt eine Otitis externa das einzige Symptom einer Futtermittelallergie dar (WALTON, 1967; WHITE, 1986; HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; DENIS und PARADIS, 1994; LOEFFLER et al., 2004).

Da die Symptome der Futtermittelallergie nicht pathognomonisch sind, kann keine klinische Diagnose gestellt werden. Besteht nach Ausschluss der Differentialdiagnosen immer noch der Verdacht einer Futtermittelallergie, gilt die Eliminationsdiät mit anschließender Provokation als Goldstandard (VERLINDEN et al., 2006). Hierbei wird über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen eine Diät bestehend aus einer Protein- und einer Kohlenhydratquelle, die der Hund zuvor noch nie bekommen hat, gefüttert (KENNIS, 2006; OLIVRY et al., 2015). Nach der Eliminationsdiät sollte eine Provokation mit dem früheren Futter des Hundes durchgeführt werden. Liegt bei dem Hund

eine Futtermittelallergie vor, kommt es mit Wiedereinführung des früheren Futters zu klinischen Symptomen wie vor der Eliminationsdiät. Dies bestätigt die Diagnose einer Futtermittelallergie (VERLINDEN et al., 2006). Alternative Diagnoseverfahren, wie die Messung futtermittelantigen-spezifischer IgE und IgG Antikörper sowie Hauttests in Form von Intrakutan- und Patch-Tests haben sich bisher als unzuverlässig bei der Diagnose einer Futtermittelallergie erwiesen (JEFFERS et al., 1991; MUELLER und TSOHALIS, 1998; ZIMMER et al., 2011; BETHLEHEM et al., 2012; HARDY et al., 2014). Ist die Diagnose einer Futtermittelallergie bestätigt, besteht die Therapie aus der Vermeidung des auslösenden Futtermittelallergens (VERLINDEN et al., 2006).

In der Humanmedizin ist das Phänomen der Kreuzreaktion bekannt und verkompliziert das Leben betroffener Patienten. Kreuzreaktionen treten immer dann auf, wenn eine Immunantwort gegen ein bestimmtes Antigen auch Reaktionen gegen strukturell ähnliche Antigene hervorruft (BONDS et al., 2008). Da für eine Reaktion eine Sequenzähnlichkeit von mindestens 70% notwendig ist, treten Kreuzreaktionen häufig zwischen phylogenetisch verwandten Proteinen auf (GARCIA und LIZASO, 2011). So zeigen zum Beispiel Kuhmilch-allergische Kinder Reaktionen nach der Aufnahme von Ziegenmilch, ohne zuvor mit Ziegenmilch in Kontakt gekommen und somit sensibilisiert zu sein (BELLIONI-BUSINCO et al., 1999). Bei der Diagnose muss eine reine Sensibilisierung von einer klinisch relevanten Kreuzreaktion unterschieden werden (WENSING et al., 2002).

In der Tiermedizin ist noch wenig zu diesem Phänomen bekannt. Bovines IgG gilt hier als Hauptallergen in Kuhmilch und als mögliche Quelle von Kreuzreaktionen mit Rindfleisch und wegen der Strukturähnlichkeit mit ovinem IgG wahrscheinlich auch mit Lammfleisch (MARTIN et al., 2004). In einer kürzlich erschienenen Studie wurde futtermittelantigen-spezifisches IgE bei Hunden bestimmt und signifikant mehr gleichzeitige Reaktionen zwischen verwandten als zwischen nicht-verwandten Allergenpaaren festgestellt. Zudem wurde durch einen Inhibitions-ELISA mit Kuhmilch-, Rind- und Lammantigen die Präsenz von kreuzreagierenden IgE-bindenden Epitopen in Kuhmilch, Rind- und Lammfleisch nachgewiesen (BEXLEY et al., 2016).

Kreuzreaktionen können sowohl für ein Nicht-Ansprechen einer Eliminationsdiät als auch für Probleme im Langzeitmanagement eines allergischen Hundes verantwortlich sein. Durch Kreuzreaktion wäre ein häufigeres Vorkommen von gleichzeitig auftretenden positiven Reaktionen in futtermittelantigen-spezifischen IgE-Tests, ähnlich wie es bei Hunden mit Allergien gegen Vorratsmilben beschrieben wurde

(SARIDOMICHELAKIS et al., 2008), zu beobachten. Das Ziel dieser Studie war die Evaluierung von futtermittelantigen-spezifischem IgE gegen eine Vielzahl von Antigenen hinsichtlich gleichzeitig positiven Reaktionen von Allergenpaaren bei Hunden mit vermuteter Futtermittelallergie.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Nahrungsmittelallergie beim Menschen

Als Nahrungsmittelallergie beim Menschen werden laut dem NIAID Expert Panel abnormale gesundheitliche Reaktionen durch eine spezifische Reaktion des Immunsystems bezeichnet, die reproduzierbar nach dem Verzehr bestimmter Nahrungsmittel auftreten (BOYCE et al., 2011). Sie betrifft, je nach betrachteter Studie, 2 – 10% der Bevölkerung (CHAFEN et al., 2010; SOLLER et al., 2012) und hat schwerwiegende Einflüsse auf das Leben der betroffenen Patienten.

1.1. Einteilung und Nomenklatur

Da es beim Verzehr von Nahrungsmitteln zu verschiedenen Arten von unerwünschten Reaktionen im Körper kommen kann, ist es wichtig eine Einteilung in verschiedene Gruppen von Reaktionen vorzunehmen. Deshalb und in Bemühung um eine klare Kommunikation sowohl unter Fachleuten, als auch zwischen Ärzten und Patienten, veröffentlichte die Task Force der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) 1995 erstmals einen Positions-Artikel zum Thema unerwünschte Nahrungsmittelreaktionen (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995). Die hierbei vorgenommene Klassifikation sieht wie folgt aus:

- **Toxische Reaktionen auf Nahrungsmittel:**
können bei ausreichender Dosierung bei jedem Individuum auftreten.
- **Nicht-toxische Reaktionen auf Nahrungsmittel:**
sind abhängig von der individuellen Empfindlichkeit gegenüber einem bestimmten Nahrungsmittel.
 - Immun-mediiert = Nahrungsmittelallergie
 - IgE-mediiert: vor allem Typ1-Reaktionen.
 - Nicht IgE-mediiert
 - Nicht-immun-mediiert = Nahrungsmittel- Intoleranz
 - Enzymatisch
 - Pharmakologisch
 - undefiniert

In dem im Jahre 2001 veröffentlichten zweiten Positions-Artikel der EAACI wird vorgeschlagen, anstatt von „unerwünschten Nahrungsmittelreaktionen“ von „Nahrungsmittel-Überempfindlichkeitsreaktionen“ zu sprechen. Sollten diese durch immunologische Mechanismen ausgelöst werden, sind sie als „Nahrungsmittel-Allergie“ zu bezeichnen. Ist hierbei IgE beteiligt, wird von „IgE-mediierter Nahrungsmittel-Allergie“ gesprochen. Alle anderen Reaktionen auf Nahrungsmittel, die zuvor als Nahrungsmittel-Intoleranz bezeichnet wurden, werden jetzt „nicht-allergische Nahrungsmittel-Überempfindlichkeit“ genannt. Schwere, lebensbedrohliche generalisierte Reaktionen auf Nahrungsmittel können als „Anaphylaxie“ bezeichnet werden (JOHANSSON et al., 2001). Die von der EAACI vorgeschlagenen Bezeichnungen wurden 2003 von einem Komitee der World Allergy Organization (WAO) als global geltende Bezeichnungen festgelegt, um die bis dahin in den USA (Abbildung 1) und Europa unterschiedlichen Klassifizierungen zu vereinheitlichen (JOHANSSON et al., 2004).

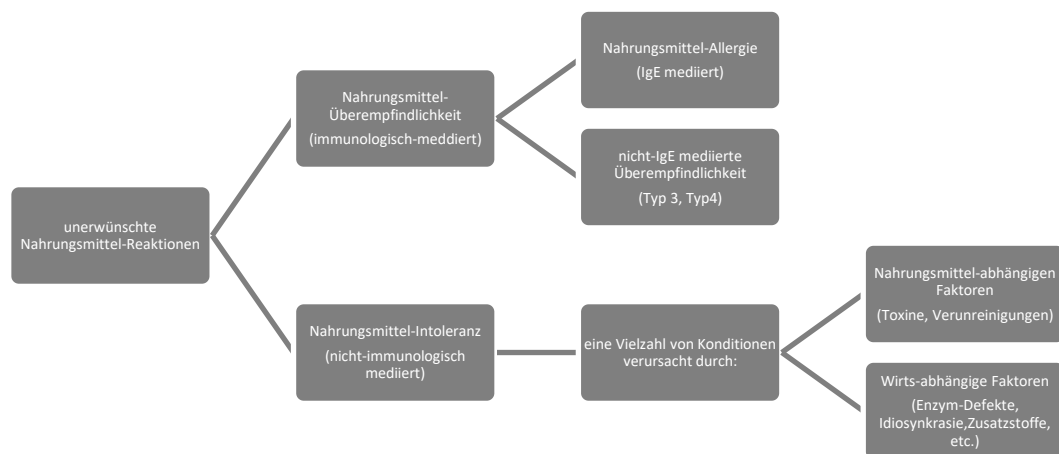


Abbildung 1: In den USA am häufigsten genutzte Einteilung von Nahrungsmittelallergien. Nach ASERO et al., 2007.

1.2. Epidemiologie

Eine genaue Bestimmung der Prävalenz von Nahrungsmittelallergien ist schwierig, da viele Faktoren, wie Definition von Allergie, Studien-Population, Methodik, Geografie, Alter, Ernährung und andere Faktoren die Schätzung beeinflussen (SICHERER, 2011). Eine 2010 veröffentlichte, umfassende Literaturübersicht kommt zum Schluss, dass mehr als 1% bis 2% aber weniger als 10% der Bevölkerung von Nahrungsmittelallergien betroffen ist. Hierbei bleibt aber unklar, ob es in den letzten Jahren zu einem Anstieg der Prävalenz kam (CHAFEN et al., 2010). Zur Ermittlung der Prävalenz wurden in verschiedenen Studien unterschiedliche Methoden der Datensammlung angewandt. Eine

von 2009 bis 2010 in US-Haushalten durchgeführte elektronische Umfrage ergab eine Prävalenz von 8% bei Kindern. Von diesen zeigten 30,4% multiple Reaktionen auf Nahrungsmittel und 38,7% schwere klinische Reaktionen. Die meisten Kinder zeigten hierbei Allergien gegen Erdnüsse (25,2%), gefolgt von Milch (21,1%) und Krustentieren (17,2%) (GUPTA et al., 2011).

Soller et al. werteten in ihrer Studie auf Patientenangaben beruhende Nahrungsmittelallergien in Kanada aus und kamen zu einer Gesamtprävalenz von 8%. Nach Ausschluss von Erwachsenen, die nur Allergien auf Milch, Eier, Weizen oder Soja meldeten (die in der Regel im Erwachsenenalter verschwinden) und deren unerwünschte Reaktionen dann eher auf Intoleranzen oder Zöliakie beruhten, lag die Gesamtprävalenz bei 6,7%, die Prävalenz bei Kindern lag bei 7,14%, bei Erwachsenen bei 6,56%. Die häufigsten Allergene bei Kindern waren Milch, Erdnüsse und Nüsse, bei Erwachsenen Krustentiere, Früchte und Gemüse (SOLLER et al., 2012).

Im Rahmen der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006 wurden bei 8203 Teilnehmern allergen-spezifisches Serum-IgE gegen Erdnuss, Kuhmilch, Eiweiß und Garnelen gemessen. Die geschätzte Prävalenz einer klinischen Nahrungsmittelallergie lag bei 2,5% (Erdnuss 1,3%, Milch 0,4%, Ei 0,2%, Garnele 1,0%) (LIU et al., 2010).

Eine andere Umfrage der NHANES von 2007 bis 2010 mit 20686 US-Bürgern sammelte Informationen über spezifische Nahrungsmittelallergien durch Fragebogen. Hieraus ergab sich auf die Frage: „Leiden Sie an einer Nahrungsmittelallergie“ eine Gesamtprävalenz von 8,96%, bei Kindern 6,53% und unter Erwachsenen 9,72%. Begrenzt man die Analyse bei Erwachsenen auf Allergien gegen Erdnüsse, Nüsse, Fische und Krebstiere, welche mit einer hohen Wahrscheinlichkeit bis ins Erwachsenenalter persistieren, sinkt die Prävalenz auf 3,51%. Unter Erwachsenen waren von einer Nahrungsmittelallergie in diesem Artikel häufiger Frauen, Personen aus Familien mit höherem Bildungsniveau und Farbige betroffen (MCGOWAN und KEET, 2013).

Ein 2013 vom US Center for Disease Control and Prevention veröffentlichter Artikel, der auf einer Befragung der US National Health Interview Survey beruht, beschreibt einen Anstieg der Prävalenz von Nahrungsmittelallergien bei Kindern bis 18 Jahren. Die Prävalenz stieg von 3,4% in den Jahren 1997 bis 1999 auf 5,1% in den Jahren 2009 bis 2011 (JACKSON et al., 2013). Eine andere in den USA mit Hilfe einer Telefonumfrage zu drei verschiedenen Zeitpunkten durchgeführte Studie ergab einen Anstieg von Nahrungsmittelallergien gegen Erdnüsse und Nüsse bei Kindern unter 18 Jahren von 0,6% im Jahr 1997 auf 1,2% im Jahr 2002 und 2,1% im Jahr 2008. Hierbei stieg die Allergie

gegen Erdnüsse von 0,4% 1997 auf 0,8% in 2002 und 1,4% im Jahr 2008. Bei der Allergie gegen Nüsse zeigte sich eine annähernde Verdoppelung der Prävalenz von Jahr zu Jahr (1997: 0,2%, 2002: 0,5%, 2008: 1,1%). In der Gesamtpopulation und bei den Erwachsenen wurde kein Anstieg der Prävalenz beobachtet (SICHERER et al., 2010). Ähnliche Anstiege der Prävalenz von Nahrungsmittelallergien bei Kindern zeigten sich auch in Studien in China (HU et al., 2010) und in Großbritannien (KOTZ et al., 2011).

1.3. Risikofaktoren

Eine Vielzahl von Risikofaktoren beeinflussen das Auftreten einer Nahrungsmittelallergie oder -sensibilisierung (SICHERER und SAMPSON, 2014). Zu ihnen gehören:

- Das Geschlecht: Männliche Kinder sind häufiger betroffen (LIU et al., 2010); unter den Erwachsenen sind Frauen häufiger betroffen (SICHERER et al., 2004).
- Ethnische Abstammung: Erhöhtes Auftreten bei asiatischen und farbigen Individuen (SICHERER et al., 2004; LIU et al., 2010).
- Genetik und Umgebung: Erhöhtes Auftreten von Nahrungsmittelallergien bei Kindern, die in den USA geboren oder im Alter von unter zwei Jahren in die USA eingewandert sind (KEET et al., 2012).
- Atopie (SICHERER und SAMPSON, 2014)
- Vitamin D-Mangel (SHARIEF et al., 2011; ALLEN et al., 2013)
- Nahrungsfette: Vermehrtes Auftreten bei reduzierter Aufnahme von mehrfach-ungesättigten Omega-3 Fettsäuren.
- Reduzierte Aufnahme von Antioxidantien
- Erhöhte Aufnahme von Antazida
- Fettleibigkeit
- Übertriebene Hygiene (SICHERER und SAMPSON, 2014)

1.4. Pathogenese

Der Weg eines Nahrungsmittelproteins enthält eine Vielzahl von Stationen bis es zu einer Reaktion der T-Zellen kommt und somit zur Entscheidung, ob eine Toleranz gegenüber diesem Protein erfolgt, oder ob eine Nahrungsmittelallergie bei dem betroffenen Individuum ausgebildet wird (CHEHADE und MAYER, 2005). Darüber, wie es schließlich zur Entstehung einer Nahrungsmittelallergie kommt, gibt es eine Vielzahl von Theorien. Sie kann sowohl aus einer Störung bei der Ausbildung der oralen Toleranz

gegenüber einem Protein als auch durch Störungen der Barrierefunktion der Darmschranke resultieren. Auch eine Umgehung des Gastrointestinaltrakts und somit eine Sensibilisierung über die Haut oder den Respirationstrakt können zur Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie beitragen (CHEHADE und MAYER, 2005; SICHERER und SAMPSON, 2006; OYOSHI et al., 2009).

1.4.1. Die Darmschranke

Der Gastrointestinaltrakt stellt die größte Oberfläche des Körpers dar und besteht aus einer einschichtigen, säulenförmigen, intestinalen Epithelzellschicht, welche die sterile innere Umgebung von der Außenwelt trennt (CHEHADE und MAYER, 2005). Seine Hauptaufgaben sind zum einen, die aufgenommene Nahrung in eine Form zu bringen, in der sie absorbiert und zur Energiegewinnung und zum Wachstum genutzt werden kann, zum anderen muss das Eindringen schädlicher Pathogene in den Körper verhindert werden (SICHERER und SAMPSON, 2010).

Um besonders letztere Aufgabe bewältigen zu können, hat sich eine komplexe Schleimhautbarriere aus nicht-immunologischen und immunologischen Komponenten entwickelt, die Darmschranke. Sie besteht aus einer einfachen, durch "tight junctions" verbundenen Epithelzellschicht, überzogen mit einer dicken Schleimschicht und fängt Partikel, Bakterien und Viren ab. Zusätzlich führen luminal und Bürstensaumständige Enzyme, Gallensalze und extreme pH-Werte zur Zerstörung von Pathogenen und setzen die Immunogenität von Antigenen herab (SICHERER und SAMPSON, 2010).

Die immunologische Komponente der Darmschranke besteht aus Zellen und Faktoren des angeborenen und des erworbenen Immunsystems und stellt eine aktive Barriere gegen fremdes Antigen dar.

Störungen in der Effizienz dieser Barriere, zum Beispiel durch Unreife verschiedener Komponenten der Darmschranke bei Säuglingen und Kleinkindern spielen eventuell eine Rolle bei der Entwicklung von Nahrungsmittelallergien (CHEHADE und MAYER, 2005). Auch können Veränderungen in der Funktion der physiologischen Barriere zu erhöhter IgE-Sensibilisierung sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen führen (UNTERSMAYR und JENSEN-JAROLIM, 2008). Eine veränderte intestinale Permeabilität kann außerdem zu einer erhöhten Exposition von intakten Proteinen führen und somit eine Sensibilisierung fördern und den Schweregrad der allergischen Reaktion steigern (GROSCHWITZ und HOGAN, 2009).

1.4.2. Orale Toleranz

Trotz der Tatsache, dass der Darm täglich Milliarden von Nahrungsmittelantigenen ausgesetzt ist, entwickeln nur eine kleine Prozentzahl von Menschen eine Nahrungsmittelallergie. Dies lässt sich durch die orale Toleranz gegenüber Nahrungsmittelproteinen erklären (CHEHADE und MAYER, 2005).

Die orale Toleranz wurde 1946 durch Chase definiert als ein Stadium der aktiven Unterdrückung einer Immunreaktion gegenüber einem Antigen durch vorherige Exposition dieses Antigens über den oralen Weg (CHASE, 1946). Für orale Toleranz gegenüber einem Nahrungsmittelantigen sind verschiedene Schritte notwendig:

1. Aufschluss der Nahrungsmittel im Gastrointestinaltrakt

Aufgenommene Nahrungsmittelproteine erfahren durch Magensäure und Verdauungsenzyme eine Zersetzung und Zerstörung ihrer Epitopkonformation, was in vielen Fällen zu einer Zerstörung der immunogenen Epitope der Proteine führt (= immunogene Ignoranz) (CHEHADE und MAYER, 2005). Eine Störung in diesem Schritt der Toleranzentwicklung kann zu einer Nahrungsmittelallergie führen (BARONE et al., 2000). Auch andere luminale Faktoren, wie die gastrointestinale Peristaltik und die protektive Schleimschicht des intestinalen Epithels schädigen die Proteine bzw. halten sie von einem Kontakt mit dem Epithel ab (CHEHADE und MAYER, 2005).

2. Antigen-Aufnahme im Darm

Nahrungsmittelproteine, die der luminalen Verdauung entgangen sind, können eine Vielzahl immunologischer Reaktionen des mukosalen Immunsystems hervorrufen. Es gibt drei mögliche Wege über die Antigene im Darm aufgenommen werden (BURKS et al., 2008).

2.1. Microfold Zellen (M-Zellen)

M-Zellen sind spezialisierte epitheliale Zellen, die den Peyer Platten aufliegen. Sie nehmen Antigene auf und geben sie an die subepithelial gelegene Kuppel-Region der Peyer Platten, die reich an dendritischen Zellen ist, weiter. Diese transportieren die Antigene an die darunterliegenden B-Zell-Follikel der Peyer Platten (SHREEDHAR et al., 2003). Dort kommt es zum Immunglobulin-Klassen-Wechsel von IgA, ausgelöst durch TGF- β -sekretorische T-Zellen,

was vermutlich bei der Entwicklung der oralen Toleranz mitwirkt (KRAEHENBUHL und NEUTRA, 1992).

2.2. Dendritische Zellen

Dendritische Zellen sind potente Antigen-präsentierende Zellen. Sie kommen an verschiedenen Stellen im Darm vor und können auch zwischen intestinalen Epithelzellen eingeschoben sein (PAVLI et al., 1990; RUEDL et al., 1996; SCHEINECKER et al., 2002). Sie können mit ihren Fortsätzen bis ins Darmlumen reichen und dort direkt Antigen aufnehmen (RESCIGNO et al., 2001). Abhängig von den Zytokinen in ihrer Mikroumgebung und der Expression co-stimulierender Moleküle spielen sie eine wichtige Rolle bei der Balance zwischen Toleranz und aktiver Immunität (CHEHADE und MAYER, 2005).

2.3. Intestinale Epithelzellen

Intestinale Epithelzellen können lösliche Antigene, die der Proteolyse entgangen sind, durch Endozytose über die Microvillimembran aufnehmen. Die Antigene werden nach der Aufnahme in kleinen Vesikeln und größeren Phagosomen transportiert und durch Phagolysosom-Bildung verdaut. Bleiben nach dieser Art der Verdauung intakte Moleküle erhalten, gelangen sie durch Exozytose in den Extrazellularraum (SANDERSON und WALKER, 1993). Dadurch erreichen durchschnittlich 2% intakte Proteine die intestinalen Lymphknoten und die Portalgefäße (CHEHADE und MAYER, 2005). Intestinale Epithelzellen können auch als nicht-professionelle Antigen-präsentierende Zellen fungieren, indem sie mit Hilfe von MHC Klasse 2 Molekülen auf ihrer basolateralen Membran primären T-Zellen Antigen präsentieren (MASON et al., 1981).

3. Induktion der oralen Toleranz durch verschiedene Zellen

Nachdem das Antigen von antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen wurde, kommt es zur Aktivierung von regulatorischen T-Zellen, was am Ende zu einer Suppression der Immunreaktion führen soll (BURKS et al., 2008).

Im Darm wirken verschiedene regulatorische T-Zellen bei der Entwicklung der oralen Toleranz mit:

- CD4⁺ Zellen
 - TH3-Zellen: produzieren TGF- β , welches als regulatorisches Zytokin eine Suppression bewirkt.
 - TR1-Zellen: sezernieren IL-10 (Interleukin-10), welches die antigen-spezifische Immunantwort unterdrückt.

- CD4+CD25+-Zellen: Suppression vermutlich durch an die Zelloberfläche gebundenes TGF- β . Die genaue Rolle bei Nahrungsmittelallergien ist noch unklar.
- CD8+-Zellen
- Natürliche Killer T-Zellen (CHEHADE und MAYER, 2005)

Die Menge des Antigens beeinflusst die Induktion der Toleranz (FRIEDMAN und WEINER, 1994). Die durch hohe Antigenmengen induzierte High-dose Toleranz wird durch Anergie oder Zerstörung von Lymphozyten vermittelt. Dies erfolgt durch Bindung des Antigens an Effektor-T-Zellen ohne gleichzeitige costimulierende Signale durch lösliche Zytokine, wie IL-2, oder durch Interaktion zwischen costimulatorischen Rezeptoren der T-Zellen (CD28) oder Counter-Rezeptoren von antigen-präsentierenden Zellen (CD80 und CD86). Klonale Zerstörung der Effektor T-Zellen erfolgt durch FAS-medierte Apoptose. Die durch kleine Antigenmengen induzierte Low-dose Toleranz wird durch regulatorische T-Zellen mediert. Diese unterdrücken eine Immunantwort mit Hilfe löslicher oder Zelloberflächen-assoziiierter Zytokine, wie IL-4, IL-10 und TGF- β (CHEHADE und MAYER, 2005; BURKS et al., 2008). Antigen-spezifische regulatorische T-Zellen wandern zusätzlich in lymphoide Organe (wo sie die Bildung von Effektor-T-Zellen hemmen) und in Zielorgane, wo sie nicht-antigen-spezifische Zytokine ausschütten (BURKS et al., 2008).

1.4.2.1. Faktoren, die die orale Toleranz beeinflussen

Verschiedene, sowohl Antigen-abhängige, als auch Wirts-abhängige Faktoren beeinflussen die Ausbildung der oralen Toleranz und somit die Entstehung von Nahrungsmittelallergien (CHEHADE und MAYER, 2005).

Menge an Antigen

Abhängig von der Menge des Antigens unterscheidet man zwischen High-dose und Low-dose Toleranz. Beim Menschen wird die orale Toleranz in der Regel durch geringe Mengen Antigen ausgelöst. Störungen bei beiden Mechanismen der Toleranz-entwicklung können zu Nahrungsmittelallergien führen (CHEHADE und MAYER, 2005).

Form des Antigens

Lösliche Antigene führen eher zu einer Toleranzbildung als partikuläre Antigene (JAIN et al., 1996). Die meisten Nahrungsmittelallergene sind löslich, allerdings verändert sich die Löslichkeit der Antigene durch Verarbeitung der Nahrungsmittel. So verlieren zum

Beispiel Erdnussallergene während der Röstung ihre Löslichkeit und lösen in dieser Form häufiger Allergien aus (KOPPER et al., 2005).

Weg des Antigens

Eine Auseinandersetzung mit Antigenen, und somit eine Sensibilisierung, kann nicht nur über den oralen Weg, sondern auch über den Respirationstrakt oder die Haut erfolgen. So wurde beobachtet, dass die Verwendung von Hautcreme mit Erdnussöl bei Kindern mit Ekzemen in engem Zusammenhang mit der Entwicklung von Allergien gegen Erdnüsse steht (LACK et al., 2003). Vor allem bei Störungen der Hautbarriere, zum Beispiel durch Mutationen des Filaggrin, einem wichtigen Protein der Hautbarriere, kann es zu Sensibilisierungen über die Haut kommen (OYOSHI et al., 2009).

Genetik

Die Genetik spielt sowohl bei der Entwicklung der oralen Toleranz als auch bei der Entwicklung von Nahrungsmittelallergien eine große Rolle (CHEHADE und MAYER, 2005). Howell et al. untersuchten in ihrer Studie HLA-Klasse 2 DRB1, DQB1 und DPB1 Loci verwandter und nicht verwandter Individuen mit und ohne Erdnuss-Allergie mittels PCR-Techniken. Drei der Klasse 2 Genotypen (DRB1*08, DRBI*08/12tyr16, DQB1*04) wurden bei Individuen mit Erdnussallergie häufiger gefunden als in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Reaktion auf Erdnüsse zumindest teilweise genetisch bedingt ist (HOWELL et al., 1998).

Darmflora

Verschiedene Studien geben den Hinweis, dass die Darmflora eine Rolle bei der Induktion der oralen Toleranz spielen könnte. So zeigten zum Beispiel Mäuse, die in einer keimfreien Umgebung aufwuchsen, keine normale Entwicklung der oralen Toleranz (SICHERER und SAMPSON, 2010).

Alter

Studien sowohl bei Menschen als auch bei Mäusen belegen die unterschiedliche Entwicklung der oralen Toleranz abhängig vom Alter. So zeigte eine Studie von Eastham et al. stärkere Reaktionen auf Nahrungsmittelantigene bei Säuglingen während der ersten drei Lebensmonate (EASTHAM et al., 1978). Strobel et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Fütterung einer Gewichts-abhängigen Menge an Ovalbumin in den ersten Lebenswochen zum Priming (Erzeugung primärer Immunantwort) der humoralen und zellulären Immunantwort führt. Bei Erwachsenen führt diese Behandlung zu einer profunden Toleranz (STROBEL und FERGUSON, 1984).

1.4.3. Immunmechanismen bei der Nahrungsmittelallergie

Bei den Immunmechanismen ist es sinnvoll, IgE-mediierte, Zell-mediierte (nicht IgE-mediierte) und gemischte Reaktionen voneinander zu unterscheiden. Spezifität und Grad der immunologischen Reaktion beeinflussen dabei die klinische Ausprägung der Allergie (SICHERER und SAMPSON, 2009).

1.4.3.1. IgE-mediierte Mechanismen

Allergene, die von antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen und verarbeitet wurden, werden noch naiven T-Helfer-Zellen präsentiert. Die antigen-präsentierenden Zellen entscheiden zusammen mit anderen Stimuli, ob sich diese T-Helferzellen in sensibilisierende TH2-Zellen oder in Toleranz-induzierende regulatorische T-Zellen verwandeln.

TH2-Zellen sekretieren Mediatoren wie die Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13, die B-Zellen zur Produktion von IgE-Antikörpern stimulieren und Effektorzellen, wie eosinophile und neutrophile Granulozyten rekrutieren (HERZ, 2008). Diese primäre allergische Sensibilisierung tritt früh im Leben auf und führt zur Ausbildung eines T-Zell- und IgE-Gedächtnisses, das durch wiederholten Antigenkontakt angekurbelt wird (= sekundäre Immunantwort) (VALENTA et al., 2015). Durch Quervernetzungen von IgE-Antikörpern an der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten nach erneutem Antigenkontakt kommt es zur Ausschüttung von Histamin und zur Sofort-Typ-Reaktion nach Exposition eines Antigens (HERZ, 2008). Bei nicht-allergischen Menschen kommt es nach der primären Sensibilisierung zur Produktion von allergen-spezifischem IgG und IgA. Diese Antikörper lösen keine allergischen Reaktionen aus. Die Bildung von allergen-spezifischem IgE gilt somit als Merkmal der IgE-mediierten Nahrungsmittelallergie (VALENTA et al., 2015).

Zusätzlich zu der bei Nahrungsmittelallergien am häufigsten auftretenden Sofort-Typ-Reaktion gibt es eine Spät-Typ-Reaktion: Einige Stunden nach Allergenkontakt und der Sofort-Typ-Reaktion kommt es zu einem Influx von basophilen und eosinophilen Granulozyten und zu einer akuten, entzündlichen Immunreaktion (HERZ, 2008; VALENTA et al., 2015).

1.4.3.2. Nicht-IgE-mediierte Mechanismen

Über die Pathogenese von nicht-IgE mediierten Nahrungsmittelallergien ist bis jetzt noch sehr wenig bekannt. Dies beruht zum Teil darauf, dass die Diagnose rein klinisch

gestellt wird, keine definierten Laboruntersuchungen bekannt sind und auch endoskopische Untersuchungen bis jetzt keine spezifischen Ergebnisse hervorbrachten (JYONOUCHI, 2012).

Nicht-IgE medierte Nahrungsmittelallergien wurden zum ersten Mal in den 1940ern bei Kindern mit blutigem Durchfall nach Aufnahme von Kuhmilch und Besserung der Symptomatik bei einem Ausschluss von Kuhmilch aus der Ernährung beschrieben. Seither werden nicht-IgE medierte Reaktionen auf Kuhmilch und Soja als Nahrungsprotein-induziertes Enterokolitis-Syndrom bezeichnet. Typischerweise zeigen jüngere Kinder häufiger Erbrechen, ältere Kinder Durchfall. In schweren Fällen treten auch Sepsis mit Lethargie, Hypotension, Dehydratation und Aufgasung des Abdomens auf. Die Symptome treten oft erst bis zu zwölf Stunden nach Aufnahme des Nahrungsmittels auf und machen eine Diagnose schwierig. In der Regel verschwinden die Symptome mit zunehmendem Alter (JYONOUCHI, 2008).

Es wird angenommen, dass nicht-IgE-medierte Nahrungsmittelallergien durch zelluläre Immunreaktionen ausgelöst werden und T-Zellen und von T-Zellen stammende Entzündungsmediatoren eine zentrale Rolle spielen (JYONOUCHI, 2012).

Frühe Studien zeigten eine erhöhte Produktion von TNF- α durch periphere mononukleäre Blutzellen als Reaktion auf die Aufnahme von Kuhmilchprotein und eine Senkung nach Ausschluss von Kuhmilch aus der Ernährung (JYONOUCHI, 2012). Auch in Darmbiopsien von Nahrungsprotein-induziertem Enterokolitis-Syndrom-Patienten mit Zottenatrophie zeigte sich eine erhöhte Expression von TNF- α und gleichzeitig erniedrigte TGF- β 1-Rezeptoren für regulatorische Zytokine (SICHERER und SAMPSON, 2010). Erhöhtes Vorkommen von TNF- α kann die Permeabilität der Darmschranke steigern und somit eine Nahrungsmittelallergie auslösen (HEYMAN et al., 1994; JYONOUCHI, 2012).

Bei Patienten, die in höherem Alter eine orale Toleranz gegenüber Nahrungsprotein-ten entwickelten, wurden Nahrungsprotein-spezifische regulatorische T-Zellen identifiziert, die IL-10/TGF- β produzierten (MORI et al., 2009).

1.4.3.3. Gemischte Immunmechanismen

Es gibt Krankheiten, bei denen sowohl IgE-medierte als auch nicht-IgE medierte Immunmechanismen gegen Nahrungsprotein-ten vorliegen. Typischerweise tritt dies bei eosinophiler Ösophagitis und anderen eosinophilen gastrointestinalen Funktionsstörungen auf. Diese Störungen zeichnen sich durch chronische eosinophile Entzündungen

in der Darmschleimhaut mit variierender klinischer Manifestation aus. Hierbei umfasst die Pathogenese häufig die Bildung von IgE-Antikörpern gegen Nahrungsmittelallergene, aber auch nicht-IgE-medierte Immunreaktionen (JYONOUCHI, 2012).

1.4.4. Nahrungsmittelallergene

Die meisten Nahrungsmittelallergene sind wasserlösliche Glykoproteine mit einer Größe von 10 kDa bis 70 kDa und einer relativen Stabilität gegenüber Hitze, Säure und Proteasen. Diese Stabilität, und damit das Allergie-auslösende Potential, kann jedoch durch die Verarbeitung von Nahrungsmitteln verändert werden. So können zum Beispiel Kinder mit Allergien gegen Milch oder Eier oft die erhitzte Form dieser Nahrungsmittel tolerieren. Es wird daher angenommen, dass diese Kinder primär IgE-Antikörper gegen Konformationsepitope auf den Nahrungsmittelproteinen bilden (SICHERER und SAMPSON, 2010). Diese Kinder entwachsen der Allergie in der Regel schneller und zeigen ein höheres Vorkommen von Allergen-spezifischen regulatorischen T-Zellen als Kinder, die auch auf die Hitze-denaturierten Proteine reagieren (KIM et al., 2011b; LEONARD et al., 2012).

Ein erhöhtes Vorkommen von Erdnussallergien in westlichen Ländern gegenüber China wird ebenfalls durch verschiedene Arten der Zubereitung von Erdnüssen erklärt. Während die Erdnüsse in westlichen Ländern vor allem in gerösteter Form aufgenommen werden, werden sie in China hauptsächlich gekocht oder frittiert (SICHERER und SAMPSON, 2007). Durch die hohen Temperaturen bei der Röstung kommt es zur sogenannten Maillard-Reaktion, bei der durch chemische Reaktionen zwischen Zucker und Proteinen potentere Allergene entstehen (SICHERER und SAMPSON, 2014).

Studien lassen vermuten, dass der Kohlenhydratanteil von bestimmten Glykoproteinen eine signifikante Rolle bei der Allergenität von Nahrungsmittelproteinen spielen könnte (SICHERER und SAMPSON, 2010). So zeigten Shreffler et al., dass glykolysiertes Ah1, das Hauptallergen von Erdnüssen, aber nicht die deglykolysierte Form, als TH2-Adjuvanz über die Aktivierung von dendritischen Zellen die TH2-Bildung stimuliert (SHREFFLER et al., 2006). Comminis et al. konnten bei 24 Erwachsenen mit Urtikaria, Angioödem und anaphylaktischen Reaktionen nach Aufnahme von Rind-, Lamm- und Schweinefleisch eine positive Hautreaktion und erhöhtes IgE gegen Galactose-alpha-1,3-Galactose, den Kohlenhydratanteil der Glykoproteine, feststellen (COMMINS et al., 2009). Dies ist das erste Mal, dass eine Bildung von IgE-Antikörpern gegen ein Kohlenhydrat-Epitop mit klinischen Folgen demonstriert wurde (SICHERER und

SAMPSON, 2010).

Als Klasse 2 Allergene werden Allergene bezeichnet, die mit pflanzlichen Proteinen kreuzreagieren. Sie sind hochgradig hitze-labil und schwierig zu isolieren. Somit stehen zur Diagnostik keine guten, standardisierten, kommerziellen Extrakte zur Verfügung und rohe Materialien müssen zum Skin-Prick-Test genutzt werden. Zu den Klasse 2 Allergenen zählen unter anderem (HO et al., 2014):

- Pathogen-related protein 2 Gruppe (Glucanase): Latex, Avocado, Banane, Kastanie, Feige
- Pathogen-related protein 3 Gruppe (Chitinase): Latex (Hev b6), Avocado
- Pathogen-related protein 5 (Thaumatococcus-like): Kirsche, Apfel, Kiwi
- Birch Bet v1 Homologe (pathogen-related proteins 10): Apfel, Kirsche, Aprikose, Pfirsich, Birne, Karotte, Sellerie, Petersilie, Haselnuss
- Birch Bet v2 Homolog Profilin (Sellerie-Beifuß-Gewürz-Syndrom): Latex, Sellerie, Kartoffel, Birne, Erdnuss, Sojabohne

1.5. Klinik

Die klinischen Symptome der Nahrungsmittelallergie sind aufgrund der verschiedenen Zielorgane und der Vielzahl von möglichen pathologischen Immunreaktionen sehr unterschiedlich (SICHERER und SAMPSON, 2014). Betroffen sein können ein oder mehrere Zielorgane, wie die Mundhöhle, die Haut, der Respirationstrakt und der Gastrointestinaltrakt. Zusätzlich können Symptome wie Konjunktivitis, Angioödem und generalisierte Anaphylaxie auftreten (VAN REE et al., 2015).

Eine Einteilung der Symptomatik kann nach betroffenem Organsystem oder der zugrunde liegenden Immunmechanismen erfolgen (SICHERER und SAMPSON, 2006). Bei der IgE-medierte Nahrungsmittelallergie treten die Symptome in der Regel im Rahmen einer Sofort-Reaktion innerhalb von wenigen Minuten bis zu zwei Stunden nach dem Verzehr des auslösenden Nahrungsmittels auf. Durch Späte-Phase-Reaktionen kann es aber auch zu chronischen Symptomen kommen. Hierbei spielen vor allem Hautreaktionen mit Bildung von Urtikaria und Angioödem eine Rolle (HO et al., 2014). Die Symptome von nicht IgE-medierte Nahrungsmittelallergien sind von subakutem oder chronischem Verlauf und zeigen sich in der Regel als isolierte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Zudem sind gemischte Reaktionen möglich, bei denen sowohl IgE-medierte als auch nicht IgE-medierte Reaktionen auftreten (HO et al., 2014). Im Folgenden wurde eine Einteilung nach Organsystemen vorgenommen.

1.5.1. Respiratorische Symptome

Rhinitis mit Niesen, Nasenausfluss, nasaler Obstruktion, Juckreiz der Nase, Veränderung der Stimme und anderen Symptomen wie Konjunktivitis und Asthma-Anfälle treten in der Regel als Begleitsymptome, seltener als alleiniges Symptom einer Nahrungsmittelallergie auf (BOCK und ATKINS, 1990).

Asthma alleine ist eine unübliche Manifestation der Nahrungsmittelallergie außer im Rahmen eines berufsbedingten Asthmas, wie dem Bäcker-Asthma. Hierbei reagieren die Patienten nicht auf aufgenommene Nahrungsmittel, sondern auf inhalierte Nahrungsmittelallergene, wie zum Beispiel Weizenmehl (HO et al., 2014).

1.5.2. Gastrointestinale Symptome

Symptome wie Halsschmerzen, Juckreiz an Mund und Zunge, Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe und Durchfall können klinische Symptome von IgE-medierten Nahrungsmittelallergien sein. Symptome des oberen Gastrointestinaltraktes treten meist innerhalb von Minuten bis zu zwei Stunden auf, im unteren Gastrointestinaltrakt vergehen gelegentlich mehr als zwei Stunden bis zum Auftreten der Symptome (HO et al., 2014). Das orale Allergiesyndrom oder auch Pollen-Nahrungsmittel-Allergie-Syndrom ist eine Hypersensitivitäts-Reaktion gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln aufgrund einer vorherigen Sensibilisierung gegenüber inhalierten Pollen-Allergenen (PRICE et al., 2015). Es stellt eines der häufigsten Symptome der Nahrungsmittelallergie bei Erwachsenen dar und verläuft in der Regel mild (HO et al., 2014). Die Symptome treten innerhalb kurzer Zeit nach der Aufnahme von bestimmten, vor allem rohen Früchten, Gemüse, Nüssen und Gewürzen auf und können mehrere Minuten bis zu Stunden anhalten (PRICE et al., 2015). Typischerweise beschränken sich die Symptome auf den Oropharynx. Am häufigsten tritt in dieser Region Juckreiz, vor allem an den Lippen und dem Gaumen auf (BEDOLLA-BARAJAS et al., 2013), seltener werden orale und periorale Angioödeme beobachtet (CHANG et al., 2005). In seltenen Fällen weiten sich die Symptome auf extraorale Lokalisationen aus mit Bildung eines Gesichtserytems, sowie Juckreiz an Nase und Augen (BEDOLLA-BARAJAS et al., 2013). Gelegentlich kommt es zur Bildung von Vesikeln in der Mundhöhle, Konjunktivitis, Kongestion und zu Schnupfen (MATTLA et al., 2003). Rund fünf Prozent der Patienten zeigen generalisierte allergische Reaktionen mit Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstruktion des oberen Respirationstrakts und sogar Anaphylaxie (MA et al., 2003).

1.5.2.1. Nahrungsmittelprotein-induziertes Enterocolitis-Syndrom

Dieses Syndrom stellt eine seltene Form der Nahrungsmittelallergie dar und zeigt sich durch eine ausgeprägte und oft dramatische Reaktion auf Nahrungsmittel. Dabei verursacht es einzig gastrointestinale Symptome, die sich in Erbrechen mit oder ohne Durchfall äußern. Jedoch können sich die Symptome plötzlich verschlechtern und eine akute Krankheit, wie Sepsis oder akute abdominale Probleme vortäuschen, wodurch die eigentliche Erkrankung oft erst spät diagnostiziert wird. Durch den massiven Flüssigkeitsverlust kann es außerdem zu Schock-Symptomen, wie Lethargie, Blässe und Zyanose kommen (SICHERER et al., 1998). Die Erkrankung betrifft Säuglinge und Kleinkinder bis zum Alter von drei Jahren. Ab drei Jahren entwickeln die Betroffenen häufig eine Toleranz (TURNBULL et al., 2015). Die Hauptallergene, die dieses Syndrom auslösen, sind Kuhmilch, Soja und Reis (LEONARD und NOWAK-WEGRZYN, 2013). Hinweisend auf ein allergisches Geschehen kann eine Stuhluntersuchung sein, bei der man Blut, Eosinophile, Lymphozyten und erhöhte reduzierende Substanzen bei betroffenen Patienten findet (MEHR et al., 2009).

1.5.2.2. Nahrungsmittelprotein-induzierte Proktokolitis

Bei dieser gutartigen, kurzzeitigen Form der Nahrungsmittelallergie findet sich Blut und Schleim im Stuhl von ansonsten gesunden Neugeborenen. Als Hauptauslöser der Symptome gilt Kuhmilchprotein. Da dieses in die Muttermilch übergeht, kann das Syndrom auch bei Säuglingen auftreten, die nur gestillt werden. Die Diagnose basiert auf der klinischen Symptomatik mit frischen rektalen Blutungen ohne weitere Symptome. Zur weiteren Abklärung sollte Kuhmilch sowohl aus der Ernährung des Kindes als auch der Mutter eliminiert werden, worauf die Blutungen, wenn sie allergie-bedingt sind, aufhören und bei erneuter Gabe von Kuhmilch wieder beginnen (TURNBULL et al., 2015).

1.5.2.3. Nahrungsmittelprotein-induzierte Enteropathien

Diese Erkrankung aufgrund von Nahrungsmittelallergie zeigt sich bei Kindern in den ersten Lebensmonaten bis etwa drei Jahren. Bei älteren Kindern tritt sie kaum auf. Kennzeichnet ist sie durch Malabsorption mit chronischem Durchfall, Steatorrhoe und schlechter Gewichtszunahme. Zusätzlich kann Anämie und Hypoalbuminämie auftreten (TURNBULL et al., 2015). Die häufigsten Auslöser sind Kuhmilch und Soja, es wurden aber auch entsprechende Symptome nach der Aufnahme von Hähnchen, Reis und Fisch beobachtet (BOYCE et al., 2010). Die Diagnose beruht auf der Klinik und der Besserung der Symptome bei Vermeidung entsprechender Nahrungsmittel (TURNBULL et

al., 2015).

1.5.2.4. Zöliakie

Zöliakie ist ein immun-medierter, entzündlicher Prozess bei genetisch anfälligen Individuen, der durch die Aufnahme von Gluten ausgelöst wird (JOHN, 2007). Zu den relevanten Gluten Protein-Fraktionen gehören Prolamine und Glutenine. Am häufigsten lösen die alkohol-löslichen Fraktionen (Gliadin) von Weizen, Roggen und Gerste Reaktionen in betroffenen Patienten aus (DICKY, 2008). Histologisch ist die Erkrankung charakterisiert durch extensiven Verlust der absorptiven Villi und Hyperplasie der Krypten, was zu Malabsorption, chronischem Durchfall, Steatorrhoe, Aufgasung, Flatulenzen und Gewichtsverlust oder Wachstumsstörungen führt (SAMPSON, 1999a).

1.5.2.5. Eosinophile Ösophagitis (EO)

Die eosinophile Ösophagitis ist eine immer häufiger diagnostizierte chronische Entzündung des Ösophagus bei Kindern und Erwachsenen mit einer hohen intraepithelialen Eosinophilenkonzentration (DELLON et al., 2013). Bei der Pathogenese spielen sowohl Nahrungsmittelallergene, insbesondere Kuhmilch, Soja, Eier und Weizen, als auch aerogene Allergene eine Rolle (LIACOURAS et al., 2011; SPERGEL et al., 2012). Patienten mit EO, vor allem Kinder, haben oft eine Krankheitsgeschichte mit Nahrungsmittelallergie und zeigen positive Ergebnisse im Skin Prick Test und erhöhtes sIgE gegen Nahrungsmittel (BOYCE et al., 2010). Bei Kindern zeigt sich die Erkrankung meist innerhalb der ersten drei Lebensjahre durch Bauchschmerzen, Reflux, Erbrechen, Dysphagie, Symptome der Atemwege, Husten und Brustschmerzen (ASSA'AD et al., 2007). Bei Jugendlichen und Erwachsenen hingegen zeigen sich Dysphagie und Speiseröhrenverschluss durch Nahrung (DELLON et al., 2013).

1.5.2.6. Eosinophile Gastroenteritis

Diese Erkrankung umfasst die eosinophile Gastritis, die eosinophile Enteropathie und die eosinophile Colitis und kann in jedem Alter auftreten (TALLEY et al., 1990). Die Symptome ähneln der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung mit chronischen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Falls vor allem der Dünndarm betroffen ist, kommt es außerdem zu Gewichtsverlust, Anämie und Malabsorption (TALLEY et al., 1990; BOYCE et al., 2010). Die Symptome sind abhängig von der Stelle der eosinophilen Infiltration, der Tiefe und der Ausbreitung der Infiltration (BOYCE et al., 2010). Viele Patienten mit eosinophiler Gastroenteritis leiden unter Atopie (INGLE und HINGE INGLE, 2013), zeigen periphere Eosinophilie und erhöhtes

Gesamt-IgE im Serum. Die meisten Fälle können mit Kortikosteroiden behandelt werden. Eine Eliminationsdiät bringt oftmals eine weitere Verbesserung der Symptomatik (TURNBULL et al., 2015).

1.5.3. Dermatologische Symptome

Die Haut stellt das wahrscheinlich am zweithäufigsten betroffene Organ bei der Nahrungsmittelallergie dar. Die Aufnahme eines Allergens kann zu einem schnellen Ausbruch der Symptome führen oder chronische Zustände verschlimmern (SAMPSON, 1999a).

1.5.3.1. Urtikaria und Angioödem

Akute Urticaria und Angioödem gehören wahrscheinlich zu den häufigsten Nahrungsmittel-induzierten allergischen Symptomen. Die genaue Prävalenz ist jedoch nicht bekannt. Urtikaria und Angioödem werden meistens in Kombination mit anderen Symptomen gesehen, können aber auch das einzige Symptom einer akuten systemischen Nahrungsmittelreaktion darstellen (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995). Die Symptome können sehr schnell nach der Aufnahme des auslösenden Allergen auftreten. Zu den Nahrungsmitteln, die die Symptome bei Erwachsenen am häufigsten auslösen zählen Fisch, Schalentiere, Nüsse und Erdnüssen. Bei Kindern Eier, Milch, Erdnüsse, Nüsse und immer häufiger sind Reaktionen gegen Saaten und Früchte zu beobachten (SAMPSON, 1999a).

Chronische Urtikaria und Angioödem, bei der die Symptome länger als sechs Wochen andauern, werden nur selten durch Nahrungsmittelallergien ausgelöst (SAMPSON, 1999a).

1.5.3.2. Atopische Dermatitis (AD)

Die AD ist eine Form von Ekzem, die meist in der frühen Kindheit beginnt und durch ihre charakteristische Verteilung, extremen Juckreiz, chronischem Wiederaufflammen und den Zusammenhang mit Asthma und allergischer Rhinitis gekennzeichnet ist (SAMPSON, 1999a). Bei der Pathogenese der AD spielen Langerhans Zellen als nicht-traditionelle IgE-Rezeptoren eine wichtige Rolle (BIEBER et al., 1996). Sie sind bis zu tausendfach effektiver bei der Präsentation von Antigen und der Aktivierung der T-Zell-Proliferation (MUDDE et al., 1995). Klinische Studien zur Rolle der Nahrungsmittelallergie bei AD zeigten, dass eine Elimination relevanter Nahrungsmittelallergene zu ei-

ner Besserung der dermatologischen Symptome führt, eine Provokation führte zum erneuten Auftreten der Symptome. Somit kann diese Erkrankung zumindest zu einem Teil durch die Vermeidung hochallergischer Nahrungsmittel bei Kleinkindern und stillenden Müttern vorgebeugt werden (SICHERER und SAMPSON, 1999). In einer Studie von Moghtaderi et al. wurden 90 iranische Kinder mit AD mittels Skin Prick Test und spezifischem IgE-Test auf Nahrungsmittelallergie untersucht. Vierzig Prozent der Kinder zeigten positive Reaktionen im Skin Prick Test, 51% beim IgE-Test. Die Allergene mit den meisten positiven Reaktionen waren Kuhmilch (31%), Hühnerei (17,7%), Baumnüsse (17,7%), Weizen (12,2%), Kartoffel (11,1%), Tomate (8,8%) und Erdnüsse (8,8%) (MOGHTADERI et al., 2012).

Mavroudi et al. fanden in ihrer Studie bei 26,13% von 88 teilnehmenden Kindern mit AD eine klinisch relevante Nahrungsmittelallergie. Die Diagnose wurde mittels Nahrungsmittel-spezifischen IgE-Tests und oralem Provokationstest gestellt. Basierend auf dem oralen Provokationstest waren die meisten Kinder allergisch gegenüber Eiern (42,34%) und Milch (39,28%). In der Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Schwere der AD und einer bestehenden Nahrungsmittelallergie festgestellt werden, so dass jedes Kind mit einer AD, unabhängig von der Schwere der Erkrankung, auf eine unterliegende Nahrungsmittelallergie untersucht werden sollte (MAVROUDI et al., 2016).

1.5.3.3. Dermatitis herpetiformis (DH)

Dermatitis herpetiformis ist ein autoimmun bedingter, stark juckender Hautausschlag, der mit gluten-sensitiver Enteropathie im Zusammenhang steht. Charakteristisch für diese Form der Dermatitis ist der chronische, stark juckende, papulovesikuläre Ausschlag, der sich symmetrisch über die Region der Streckmuskeln und des Gesäßes und über die Kopfhaut verteilt (SAMPSON, 1999a; BOLOTIN und PETRONIC-ROSIC, 2011b). Die Erkrankung kann aufgrund von histopathologischen und immunologischen Kennzeichen von anderen subepithelialen, bläschenbildenden Erkrankungen unterschieden werden (NAKAJIMA, 2012). In der Histopathologie der Hautläsionen finden sich charakteristische subepitheliale Bläschen mit vorwiegend neutrophiler Infiltration an der Spitze des Stratum papillare. In der direkten Immunofluoreszenz finden sich Ablagerungen von meist granulärem IgA im Stratum papillare (BOLOTIN und PETRONIC-ROSIC, 2011a). Auch wenn die DH stark mit der Zöliakie assoziiert ist, sind gastrointestinale Symptome meist nur mild oder fehlen gänzlich (BOLOTIN und PETRONIC-ROSIC, 2011b).

1.5.4. Kardiovaskuläre Symptome

Kardiovaskuläre Symptome wie Hypotension, Gefäßkollaps oder Arrhythmien sind mögliche Manifestationen einer systemischen Reaktion. Selten werden diese Symptome alleine beobachtet (HO et al., 2014).

1.5.5. IgE-medierte Anaphylaxie

Durch Nahrungsmittel ausgelöste Anaphylaxie tritt sehr schnell nach Verzehr des auslösenden Nahrungsmittels auf, betrifft mehrere Organ-Systeme und endet im schlimmsten Falle tödlich. Eine Anaphylaxie kann prinzipiell durch jedes Nahrungsmittel ausgelöst werden. Besonders häufig tritt sie jedoch nach dem Verzehr von Erdnüssen, Nüssen, Meeresfrüchten, Milch und Eiern bei empfindlichen Personen auf. Mehr als neunzig Prozent der durch Nahrungsmittel hervorgerufenen, tödlich endenden Anaphylaxien wurden durch Erdnüsse ausgelöst (HO et al., 2014). Jährlich sterben in den USA schätzungsweise 100 Personen durch Anaphylaxie (SAMPSON et al., 1992). Nahrungsmittel-medierte Anaphylaxie kann nach Aufnahme des Nahrungsmittels, aber auch über andere Wege, wie durch Hautkontakt mit Erbrochenem oder Inhalation von Nahrungsmittelpartikeln beim Kochen ausgelöst werden (TURNBULL et al., 2015). Häufig zeigt sich eine Kombination aus dermatologischen, respiratorischen, gastrointestinalen und kardiovaskulären Symptomen (KEET, 2011). Die Symptome zeigen sich innerhalb von Minuten bis hin zu zwei Stunden nach der Aufnahme des entsprechenden Allergens (NOVEMBRE et al., 1998). Schwerere Reaktionen zeigen sich in der Regel schon früh (SAMPSON et al., 1992; BOCK et al., 2007). Normalerweise verschwinden die Symptome mit adäquater Behandlung innerhalb kurzer Zeit (KEET, 2011).

Bei Nahrungsmittel-induzierter Anaphylaxie zeigen sich häufiger als bei durch andere Ursachen ausgelösten Anaphylaxien biphasische Reaktionen. Hierbei lässt die initiale Reaktion nach, es folgt aber Stunden später eine wiederholte oder neue Symptomatik (KEET, 2011).

Es gibt zwei Sonderformen der durch Nahrungsmittel ausgelösten Anaphylaxie:

- Nahrungsmittel-abhängige Anstrengungs-induzierte Anaphylaxie

Diese Form der Anaphylaxie tritt nur selten auf (BARG et al., 2011). Hierbei tolerieren Patienten sowohl das aufgenommene Nahrungsmittel als auch Anstrengung alleine, nicht aber in Kombination. Typischerweise tritt diese Form eher bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zwischen

20 und 30 Jahren auf, sie kann aber auch bei anderen Altersklassen vorkommen (DU TOIT, 2007). Im Gegensatz zu anderen Formen der Anaphylaxie ist die Zeit zwischen Aufnahme des Nahrungsmittels und Beginn der Symptomatik länger. Gewöhnlich beginnen die Symptome innerhalb von 30 Minuten nach Beginn der Anstrengung (KEET, 2011). Zunächst zeigen sich meist dermatologische Symptome und Müdigkeit, gefolgt von generalisierten Symptomen. Der häufigste Auslöser dieser Form der Anaphylaxie ist Weizen, gefolgt von anderen Getreidesorten, Nüssen und Meeresfrüchten (LIEBERMAN et al., 2010).

- Kohlenhydrat-induzierte Anaphylaxie

Diese Form der Anaphylaxie, die auch „Spät-Anaphylaxie auf rotes Fleisch“ genannt wird, wurde bis jetzt hauptsächlich bei Patienten im Süd-Osten der USA und Australien beschrieben. Diese zeigten drei bis sechs Stunden nach der Aufnahme von rotem Fleisch anaphylaktische Symptome (COMMINS et al., 2009). Commins et al. fanden bei diesen Patienten IgE gegen ein Kohlenhydrat (Galactose-alpha-1,3-Galactose) in rotem Fleisch. Die Sensibilisierung gegenüber diesem Kohlenhydrat erfolgt einer Hypothese zufolge durch den Biss einer Zecke, die in diesen Gebieten endemisch ist (COMMINS und PLATTS-MILLS, 2013).

1.6. Diagnose

Um eine Nahrungsmittelallergie diagnostizieren zu können, ist es wichtig eine Verbindung zwischen den klinischen Symptomen einer unerwünschten Reaktion auf Nahrungsmittel und der immunologischen Basis einer solchen Reaktion zu schaffen (VAN REE et al., 2015). In den Richtlinien des Expertengremiums des National Institut of Allergy and Infectious Diseases von 2010 wird der Wert einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung betont, die auf eine mögliche Nahrungsmittelallergie hinweisen können (BOYCE et al., 2011). Um die potenziellen Allergie-auslösenden Nahrungsmittel zu identifizieren werden der Prick Test, Messung des Allergen-spezifischen Serum-IgE, Eliminationsdiäten oder ein oraler Provokationstest empfohlen. Nicht zur Routinediagnostik empfohlen werden Intradermaltests, Bestimmung des Gesamt-Serum-IgE, Atopie Patch Tests und die Kombination von Atopie Patch Test, Allergen-spezifischem Serum-IgE und Prick Test. Nicht anerkannt werden der Basophilen-Aktivierungs-Test, Lymphozyten-Stimulation, Kinesiologie, Haar-Analysen, Messung des

Allergen-spezifischen IgG4 und andere Methoden (BOYCE et al., 2011).

1.6.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Der erste Schritt zur Beurteilung eines Patienten mit unerwarteten Reaktionen auf ein oder mehrere Nahrungsmittel ist eine ausführliche Anamnese. Obwohl diese allein eine Nahrungsmittelallergie nicht diagnostizieren kann, liefert sie wichtige Hinweise auf die Schwere einer allergischen Reaktion (VAN REE et al., 2015). Außerdem können mit Hilfe der Anamnese und der klinischen Untersuchung mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen, mögliche auslösende Nahrungsmittel herausgefunden und, je nachdem, ob die Reaktion eher IgE- oder nicht-IgE-mediert ist, die Richtung der weiteren Tests bestimmt werden (SICHERER und SAMPSON, 2010).

Wichtige Aspekte bei der Anamnese sind die Art und Menge der aufgenommenen Nahrungsmittel, deren Zutaten, die Art und der Zeitpunkt der Symptomatik, die Frequenz der Reaktionen und deren Reproduzierbarkeit sowie Begleitfaktoren wie Anstrengung, Aufnahme anderer Nahrungsmittel, Medikamente, Kaffee oder Alkohol, Infektionen, Stress etc. (VALENTA et al., 2015).

Bei der Beurteilung der Anamnese ist es wichtig, auf Details zu achten und bestimmte Fakten zu bedenken. So löst ein selten aufgenommenes Nahrungsmittel wahrscheinlicher eine akute Reaktion aus als ein Nahrungsmittel, das zuvor toleriert wurde. Auch ist es wahrscheinlicher, dass ein Gericht durch ein schon diagnostiziertes Allergen kontaminiert ist, als dass sich eine neue Allergie gegen ein zuvor toleriertes Nahrungsmittel entwickelt hat. Zudem sind allergische Reaktionen gegen Eier, Milch, Erdnüsse, Nüsse, Fisch, Schalentiere, Weizen und Soja weitaus häufiger als gegen andere Nahrungsmittel (SICHERER und SAMPSON, 2010).

1.6.2. Skin Prick Test

Der Skin Prick Test ist eine schnelle und relativ günstige Methode, um eine Sensibilisierung festzustellen und somit mögliche IgE-medierte Nahrungsmittelallergien aufzudecken (SICHERER und SAMPSON, 2010; KULIS et al., 2015). Er bestätigt eine Sensibilisierung gegenüber Inhalations-, Nahrungsmittel- und Medikamentenallergenen und kann helfen, eine vermutete Typ 1-Allergie festzustellen. Der Test sollte an der Unterseite des Unterarmes, mindestens zwei bis drei Zentimeter vom Handgelenk entfernt durchgeführt werden. Die Stellen an denen die Allergenlösung aufgetragen wird sollte zunächst mit einem Stift markiert werden. Anschließend werden die Testlösungen, so-

wie die positive und negative Kontrolle, in einer zuvor festgelegten Reihenfolge aufgetragen und sofort mit einer Lanzette in die Epidermis eingebracht. Blutungen sollten hierbei vermieden werden, da diese zu falsch positiven Reaktionen führen können. Die Lanzette soll nach jedem Allergen gewechselt werden, um Verunreinigungen zu vermeiden (HEINZERLING et al., 2013). Durch Histamin-Ausschüttung der Gewebsmastzellen kommt es nun bei positiver Reaktion zur Quaddelbildung. Die Größe der Quaddeln wird 15 min nach Aufbringen des Allergens gemessen und mit der Positiv-(Histamin) und Negativ-Kontrolle (Kochsalzlösung) verglichen (KULIS et al., 2015). Als positiv gilt ein Quaddeldurchmesser, der mindestens 3 mm größer ist als der der Negativ-Kontrolle (SAMPSON, 1999b). Aufgrund der hohen Sensitivität (ca. 90%) aber geringen Spezifität ist bei einem negativen Ergebnis die Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung sehr gering, bei einer positiven Reaktion hingegen kann nicht unbedingt davon ausgegangen werden, dass das Nahrungsmittel der Auslöser der Symptomatik ist. Kenntnisse über die klinische Geschichte des Patienten und die Pathophysiologie des Testes sind notwendig, um den Skin Prick Test richtig auswerten zu können (SICHERER und SAMPSON, 2010).

1.6.3. Allergen-spezifisches Serum-IgE (sIgE)

Der Level von Allergen-spezifischem Serum-IgE kann durch viele verschiedene Methoden, unter anderem mit einem automatisierten Enzym-linked Immunosorbent Assay Capture System, bestimmt werden. Die Messung des Allergen-spezifischen Serum-IgE ist dem Skin Prick Test insofern überlegen, als dass das sIgE auch bei Patienten gemessen werden kann, die Antihistaminika einnehmen oder nach einer akuten Reaktion die Mastzellen in der Haut zu wenig Histamin enthalten, um eine Reaktion zu erzeugen. Auch ist diese Messmethode nicht Untersucher-abhängig und damit leichter vergleichbar (KULIS et al., 2015).

Hohe Konzentrationen von sIgE korrelieren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, eine klinische Reaktion zu zeigen, aber nicht mit der Schwere der Reaktion (GARCIA-ARA et al., 2001; SAMPSON, 2001; BOYANO-MARTINEZ et al., 2002; OSTERBALLE und BINDSLEV-JENSEN, 2003; CELIK-BILGILI et al., 2005).

Die sIgE-Level gegen bestimmte Allergene können genutzt werden um vorauszusagen, welche Kinder und Jugendliche mit einer bekannten Nahrungsmittelallergie-Historie wahrscheinlich auf eine Provokation mit spezifischen Nahrungsmittel reagieren (KULIS et al., 2015). Als diagnostische Werte werden oft solche Werte angegeben, die

mit einer hohen Wahrscheinlichkeit, zum Beispiel von >95%, zu einer klinischen Allergie führen (SICHERER und SAMPSON, 2010). Aber auch Messwerte unter diesen Grenzwerten schließen klinischen Reaktionen nicht aus. Es ist deshalb wichtig, die sIgE-Level immer im Kontext mit der Klinik zu betrachten (KULIS et al., 2015).

1.6.3.1. Komponentendiagnostik/ Component-resolved diagnostics (CRD)

Diese Tests gelten als neueste Generation der sIgE-Tests und bestimmen die Bindung an bestimmte „Komponenten“ oder spezifische Epitope auf Proteinen in Nahrungsmitteln. Die Vorteile dieser Art von Test liegen zum einen darin, dass die Bindung an spezielle Epitope, die als potente Allergene wirken, spezifischer ist als die Bindung an Hitze-labile Proteine oder an solche, die eine große Homologie zu Pollen aufweisen. Zum anderen kann die Bindung an verschiedene Proteine innerhalb eines Allergens diagnostisch signifikant sein und Unterschiede im Grad der Bindung an verschiedene Komponenten relevante Reaktionen aufdecken. Aber auch CRD hat wie die gängigen Standard-Tests seine Einschränkungen. So ist der Grad der Bindung relevant, spezifische Test-Plattformen können variieren und es können Unterschiede je nach Geographie, Alter und Zielorgan der Reaktion auftreten (SICHERER und SAMPSON, 2014).

Vereda et al. evaluierten in ihrer Studie eine CRD bei Kindern mit Erdnussallergie aus drei verschiedenen Regionen. Sie zeigten, dass Kinder aus Spanien primär gegen Lipid-Transfer-Protein (Ara h 9), Kinder aus Schweden vor allem gegen Birkenpollen-ähnliche Proteine (Ara h 8) und amerikanische Kinder gegen Seed-Storage Proteine (Ara h 1-3) sensibilisiert sind. Die Ergebnisse korrelierten auch mit der Schwere der Reaktionen. Die schwächsten Reaktionen zeigten sich auf Birkenpollen-ähnliche Proteine, die Schwersten auf Seed Storage Proteine (VEREDA et al., 2011).

1.6.4. Oraler Provokationstest

Ein oraler Provokationstest wird durchgeführt um endgültig zu klären, ob eine unerwünschte Reaktion auf ein bestimmtes Nahrungsmittel vorliegt oder um sicherzustellen, dass eine solche Reaktion nicht mehr besteht. Die Entscheidung, ob ein oraler Provokationstest durchgeführt wird, ist von verschiedenen Faktoren, wie der medizinischen Vorgeschichte, dem Alter des Patienten, vergangener unerwünschter Reaktionen auf Nahrungsmittel, Ergebnisse des Skin Prick Tests und des Nahrungsmittel-spezifischen IgE-Tests und schon bestehenden Nahrungsmittelallergien abhängig. Die Entscheidung ist außerdem davon abhängig, wie wichtig das entsprechende Nahrungsmittel im Alltags-

leben des Patienten ist. Ein oraler Provokationstest birgt das Risiko von akuten allergischen Reaktionen mit möglicherweise lebensbedrohlicher Anaphylaxie, Verschlimmerung von atopischer Dermatitis und emotionaler Belastung vor allem von älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, die sensibler gegenüber der Nahrungsmittelallergie werden können (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009).

Da die Provokationstests viel Zeit für die Vorbereitung und Durchführung benötigen und nicht immer ohne Risiko für den Patienten sind, wird versucht durch andere diagnostische Methoden, wie dem Skin Prick Test, Messung des Nahrungsmittelspezifischen IgE oder CRD die Notwendigkeit für einen oralen Provokationstest zu reduzieren (SAMPSON et al., 2012).

Patienten mit unstabilen atopischen Erkrankungen, die sich durch den Provokationstest verschlimmern könnten, Patienten mit chronischen Erkrankungen oder Konditionen, die durch anaphylaktische Reaktionen oder durch Behandlung einer Anaphylaxie zur Gefahr für die Gesundheit werden könnten (zum Beispiel Angina pectoralis, Herzerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Schwangerschaft) und Personen, die Medikamente einnehmen, die die Beurteilung erschweren oder die Sicherheit gefährden (zum Beispiel Steroide, Anti-inflammatorische Medikamente), sollten keinen Provokationstest durchlaufen bzw. erst durchlaufen, wenn ihr Zustand stabil ist oder die Medikamente reduziert oder abgesetzt wurden (SAMPSON et al., 2012).

Es gibt verschiedene Arten von oralen Provokationstests. Welche Art gewählt wird, ist abhängig von der klinischen Beurteilung einer potentiellen Befangenheit (Bias) bei der Interpretation der Ergebnisse (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009).

1.6.4.1. Offener oraler Provokationstest

Beim offenen Provokationstest wird ein unmaskiertes und nicht geblindetes Nahrungsmittel in seiner natürlichen Form eingenommen. Er wird in der Regel durchgeführt, wenn Symptome wie Urticaria und Stenose der Atemwege erwartet werden und die Bedenken hinsichtlich Befangenheit gering sind (BOCK et al., 1988).

Während ein eindeutig negatives Ergebnis Reaktionen auf das Nahrungsmittel ausschließt, sollten positive Reaktionen mit nur subjektiven Symptomen wie Juckreiz im Mund und Übelkeit durch eine geblindete Provokation bestätigt werden (BOCK et al., 1988; NOWAK-WEGRZYN et al., 2009).

1.6.4.2. Geblindete orale Provokationstests

Bei geblindeten Provokationstest wird das entsprechende Nahrungsmittel durch Vermischen mit einem maskierenden Trägerstoff oder durch Einbringen in eine opake Kapsel maskiert (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009). Die Menge des Nahrungsmittelproteins wird dabei ständig gesteigert. Nach einem generellen Provokationsplan wird die Verabreichung von 3 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg, 1000 mg und 3000 mg Nahrungsmittelprotein im Abstand von mindestens 20 min empfohlen (SAMPSON et al., 2012). Aktuelle Studien lassen vermuten, dass hohe Anfangsdosen mit schwereren Reaktionen während der Provokation verbunden sind. Anfangsdosen im niedrigen Milligramm-Bereich gelten generell als sicher und führen selten zu schwereren Reaktionen (PERRY et al., 2004; VLIEG-BOERSTRA et al., 2008).

Einfach blinder oraler Provokationstest

Bei dieser Art des Provokationstests kennt nur der Untersucher das verabreichte Nahrungsmittel, nicht aber der Patient. Je nach Einschätzung des Arztes kann ein Placebo eingesetzt werden. Wird kein Placebo eingesetzt, wird dem Patienten zuvor erzählt, dass das zu testende Nahrungsmittel vielleicht, vielleicht aber auch nicht serviert wird (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009).

Einfach blinde Provokationstests sind in den meisten klinischen Praxen zuverlässig, jedoch kann Befangenheit beim Patienten auftreten, wenn das Verhalten des Untersuchers während der verschiedenen Provokationen inkonsistent ist. Befangenheit beim Untersucher wird bei dieser Form der Provokation nicht ausgeschlossen. Positive Reaktionen sollten bei einer doppelt blinden Provokation erneut getestet werden (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009).

Doppelt verblindeter placebo-kontrollierter oraler Provokationstest

Diese Form des Provokationstests gilt als Gold-Standard für die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie, da sie die objektivste Form darstellt (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004). Weder der Untersucher noch der Patient kennt das getestete Nahrungsmittel (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009). Er wird bei wissenschaftlichen Untersuchungen, bei chronischen Erkrankungen, Spätreaktionen und zur Bestätigung einer subjektiv empfundenen Hypersensitivitätsreaktion verwendet (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004).

Bei der Wahl der Startdosis und dem Dosisanstieg ist zu bedenken, dass bei 20-40% der Patienten schwere Symptome im Rahmen des Tests auftreten, oft schon bei niedrigen

Testdosen (SAMPSON et al., 2012). In einer Studie von Sicherer et al., in der 196 Kinder einen doppelt verblindeten placebo-kontrollierter oraler Provokationstest unterliefen, zeigten 26 Kinder bei der Provokation mit Milch und 22 Kinder bei der Provokation mit Ei schon bei der Startdosis von 250 mg eine positive Reaktion. Elf Prozent davon waren schwere Reaktionen (SICHERER et al., 2000). Die Start-Menge sollte der Krankheitsgeschichte und den Angaben in der Literatur entsprechend gewählt werden. Die Dosis wird dann bei IgE-medierten Reaktionen alle 15-30 min erhöht. Sie kann dabei verdoppelt oder logarithmisch erhöht werden bis die Enddosis erreicht wird oder eine Reaktion erkennbar ist (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004).

Die aktive Probe (enthält vermutetes Allergen) und die Probe mit dem Placebo sollten sich in Geschmack, Aussehen, Viskosität, Textur, Struktur und Volumen nicht unterscheiden. Bei der Vorbereitung der Proben darf dabei die Allergenität und Stabilität des Allergens nicht verloren gehen (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004).

Ist das Ergebnis der Provokation negativ, muss dieses durch eine offene Provokation mit dem Nahrungsmittel in seiner ursprünglichen Form, in einer Menge, die üblicherweise aufgenommen wird, bestätigt werden, um falsch-negative Ergebnisse auszuschließen (SAMPSON et al., 2012).

1.6.5. Eliminationsdiät

Wird vermutet, dass bestimmte Nahrungsmittel die Auslöser für allergische Symptome sind, wird eine Eliminationsdiät durchgeführt, um diese Vermutung zu bestätigen (SAMPSON, 1999b). Auch bei Patienten mit chronischen Symptomen, bei denen der Skin Prick Test und der IgE-Assay positiv waren, wird eine Eliminationsdiät vor einem Provokationstest empfohlen (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995; SICHERER und SAMPSON, 2010). Die Patienten sollen zunächst für zwei Wochen ein Tagebuch führen, um die Art und Schwere der Symptome zu bestimmen. Danach erfolgt die Eliminationsdiät für zwei Wochen. Auch in dieser Zeit sollte das Ausmaß der Symptome bewertet werden. Sollte keine Verbesserung der Symptomatik innerhalb von zwei Wochen auftreten ist es unwahrscheinlich, dass eine Nahrungsmittelallergie der Auslöser der Symptome ist. Erfolgt jedoch eine stetige Verbesserung der Symptomatik, wird nach der Eliminationsdiät eine offene Provokation durchgeführt. Ist diese negativ, kann eine Nahrungsmittelallergie ausgeschlossen werden. Eine positive offene Provokation sollte jedoch durch eine doppel-blinde Provokation bestätigt werden (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995).

Bei nicht-IgE-mediierten Nahrungsmittelallergien stellt die Eliminationsdiät den Goldstandard bei der Diagnose dar. Dabei ist es wichtig zu bedenken, dass aufgrund der Chronizität der gastrointestinalen Entzündung eine Besserung der Symptome meist nicht innerhalb von wenigen Tagen eintritt. Typischerweise kommt es drei bis vier Wochen nach Beginn der Eliminationsdiät zu einem kompletten Rückgang der Symptomatik (JYONOUCHI, 2008).

1.6.6. Nicht empfohlene Tests

1.6.6.1. Intradermaltest

Der Intradermaltest wird nicht zur Evaluierung einer Nahrungsmittelallergie empfohlen. Verschiedene Studien kamen zu dem Schluss, dass dieser Test gegenüber dem doppelblinden Provokationstest keine Vorteile in der Sensitivität oder dem Vorhersagewert hat. Außerdem wurden einige Todesfälle nach Durchführung des Intradermaltests gemeldet (SAMPSON, 1999b).

1.6.6.2. Atopy Patch Test

Beim Atopy Patch Test werden Nahrungsmittel unter einer Aluminiumkammer (Finn chamber) auf die intakte Haut aufgebracht und nach einer bestimmten Zeit die Reaktionen abgelesen, ähnlich wie beim Test auf eine Kontaktallergie. In einigen Studien wird der Nutzen dieses Tests in Bezug auf die Diagnose von Spät-Reaktionen auf Nahrungsmittel, wie atopische Dermatitis, eosinophile Ösophagitis und das Nahrungsmittelprotein-induzierte Enterocolitis-Syndrom evaluiert (SICHERER und SAMPSON, 2010). So zeigten zum Beispiel Levy et al. in ihrer Studie, dass der Atopy Patch Test bei Kindern mit atopischer Dermatitis aufgrund einer Spätreaktion auf Nahrungsmittel eine gute Diagnosemöglichkeit mit hoher Spezifität darstellt (LEVY et al., 2012).

Da es bis jetzt noch keine standardisierten Reagenzien, Applikationsmethoden oder Interpretationen gibt wird dieser Test zur Diagnose nicht empfohlen (SICHERER und SAMPSON, 2010; BOYCE et al., 2011).

1.6.6.3. Messung des Gesamt-IgE

Serum-IgE Level können durch verschiedene Erkrankungen erhöht sein. Zu ihnen zählen allergische Erkrankungen, wobei die höchsten Werte bei Atopischer Dermatitis gemessen werden, Helmintheninfektionen, Entzündungen, nicht-parasitäre Infektionen, maligne Tumoren und primäre Immundefizienzen (Hyper IgE-Syndrom) (STONE et al., 2010).

In einer Studie von Tay et al. wurde das Gesamt-IgE von 5599 Patienten bestimmt. Von diesen zeigten 352 erhöhte IgE-Level (>1000 IU/ml). Bei 36,6% dieser Patienten wurde ein atopisches Ekzem diagnostiziert, was die häufigste Erkrankung unter diesen Patienten darstellte. Allergische Erkrankungen (Asthma, allergische Rhinitis, atopisches Ekzem, Nahrungsmittelallergie und allergische broncho-pulmonäre Aspergillose) wurden bei 85,7% diagnostiziert. Sechzig Prozent der Betroffenen litten unter mehr als einer allergischen Erkrankung. Bei nur 13,9% der Patienten konnte eine Nahrungsmittelallergie als Ursache des erhöhten Gesamt-IgEs festgestellt werden (TAY et al., 2016).

1.6.7. Wissenschaftlich nicht anerkannte Tests

Diese Art von Tests sind aufgrund ihrer niedrigen diagnostischen Genauigkeit und der mangelnden Standardisierung nicht für die klinische Praxis geeignet. Auch wenn alternative Testverfahren, wie die Kinesiologie, Bioresonanz, Elektrodermal-Tests und Haaranalysen immer beliebter werden und häufig in der klinischen Praxis genutzt werden, gibt es keinen Beweis für ihre diagnostische Aussagekraft (BERNICANANI et al., 2008).

1.7. Therapie

Ist die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie gestellt, gilt die Vermeidung auslösender Nahrungsmittel und die Vorbereitung zur schnellen Behandlung von allergischen Reaktionen als das momentan empfohlene Vorgehen (SICHERER und SAMPSON, 2014). Die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten, wie der Allergen-spezifischen Immuntherapie, könnte für betroffene Patienten in Zukunft das Risiko einer Reaktion durch die versehentliche Aufnahme des Allergie-auslösenden Nahrungsmittels reduzieren (SICHERER und SAMPSON, 2014; KULIS et al., 2015).

1.7.1. Vermeidung auslösender Nahrungsmittel

Als aktuelle Standardtherapie bei Nahrungsmittelallergie gilt die strikte Vermeidung der Allergie-auslösenden Nahrungsmittel und das Bereithalten von selbst-injizierbarem Epinephrin. Dies klingt jedoch in der Theorie einfacher, als es in der Praxis ist (KULIS et al., 2015).

In einer Multizenter-Studie wurden 512 Kinder mit wahrscheinlicher Allergie auf Eier oder Milch über 36 Monate beobachtet. Die auf ein Jahr umgerechnete Reaktionsrate betrug dabei 0,81 Reaktionen pro Jahr. Im Gesamten berichteten 52,5% von mehr als

einer Reaktion. Die Mehrzahl der Reaktionen basierte auf einer versehentlichen Aufnahme, Fehler beim Lesen des Etiketts oder Kreuzkontamination (FLEISCHER et al., 2012).

Um das Risiko einer versehentlichen Aufnahme für Betroffene zu minimieren, wurden in verschiedenen Ländern Gesetze zur Etikettierung und Kennzeichnung von Nahrungsmitteln erlassen. Diese Gesetze schreiben eine Auflistung von häufig allergie-auslösenden Nahrungsmittel und Bestandteilen solcher Nahrungsmittel in einfacher Sprache vor. So ist es in den USA zum Beispiel vorgeschrieben, den einfachen Ausdruck „Milch“ anstelle von „Kasein“ zu verwenden (SICHERER und SAMPSON, 2014).

Um eine Diät richtig durchzuführen, sollten die Patienten bzw. Familie und Umfeld des Patienten nicht nur über den Umgang mit Informationen auf den Nahrungsmittel-Etiketten und die Vermeidung auslösender Nahrungsmittel geschult werden. Auch das Erkennen und die Behandlung von allergischen Symptomen stellen wichtige Punkte im Umgang mit einer Nahrungsmittelallergie dar (KULIS et al., 2015). Hierzu sollte zusammen mit dem Patienten ein Notfallplan aufgestellt werden, in dem milde, moderate und schwere Symptome beschrieben und die jeweilige Behandlung erklärt werden (BURKS et al., 2012).

Die Erstbehandlung bei allergischen Reaktionen durch Nahrungsmittel erfolgt durch die Verabreichung von Epinephrin. Dies kann über eine intramuskuläre Selbst-Injektion erfolgen. Nach der Gabe sollte der Patient sofort in eine Notaufnahme gebracht werden, da je nach Schwere der Symptome weitere Behandlungen, zum Beispiel mit Bronchodilatoren, Antihistaminika oder Infusionen notwendig sein können. Nach anaphylaktischen Reaktionen sollte der Patient aufgrund möglicher biphasischer Reaktionen mindestens vier bis sechs Stunden unter ärztlicher Beobachtung stehen (KULIS et al., 2015).

Besonders bei Kindern muss beim Verzicht auf bestimmte Nahrungsmittel auf die adäquate Versorgung mit Nährstoffen geachtet werden (KULIS et al., 2015). So sind zum Beispiel Kindern mit Kuhmilchallergie anfällig für einen Mangel an Vitamin D und Kalzium (AGOSTONI et al., 2007). Deshalb ist eine enge Zusammenarbeit mit Ernährungsberatern notwendig, um geeignete Substitutionen zu finden, die eine ausreichende Nährstoffversorgung unter der Umgehung der auslösenden Allergene sicherstellt (KULIS et al., 2015).

Verschiedene Medikamente können bei bestimmten Symptomen zu einer gewissen Ent-

lastung führen. Antihistaminika zum Beispiel können teilweise die Symptome des Oralen Allergie Syndroms oder von IgE-medierte Hautreaktionen lindern. Entzündungshemmende Therapeutika können zu einer Besserung bei allergischer eosinophiler Ösophagitis oder Gastroenteritis führen (SICHERER und SAMPSON, 2010).

1.7.2. Allergen-spezifische Immuntherapie

Da die Vermeidung auslösender Nahrungsmittel als alleinige Therapie für viele Patienten das Risiko einer versehentlichen Aufnahme des Allergens birgt, werden andere, proaktive Therapieformen benötigt. Das Schlüsselprinzip der Immuntherapie bei Nahrungsmittelallergien liegt in Desensibilisierung vs. Toleranz. Bei der Desensibilisierung wird der Schwellenwert der Reaktivität gegenüber einem Allergen durch tägliche Immuntherapie erhöht. Von Toleranz spricht man, wenn der erhöhte Schwellenwert auch Wochen bis Monate nach der Immuntherapie aufrechterhalten wird (KULIS et al., 2015).

1.7.2.1. Orale Immuntherapie (OIT)

Die OIT wird typischerweise in drei Phasen durchgeführt. Dabei wird das Allergen in Puder-Form zusammen mit einem Nahrungsmittel als Vehikel aufgenommen.

Die erste Phase ist eine modifizierte Rush-Desensibilisierung. Begonnen wird dabei mit einer winzigen Menge Allergen, die über den Tag hinweg mehrmals gesteigert wird.

In der zweiten Phase, der Dosis-Aufbau-Phase, wird täglich eine bestimmte Menge Allergen aufgenommen. Die Dosis wird dabei ungefähr alle zwei Wochen unter ärztlicher Aufsicht erhöht.

Die dritte Phase ist die Phase der Erhaltungsdosis, in der täglich die Zielmenge an Allergen über Monate oder Jahre aufgenommen wird (KULIS et al., 2015).

Der genaue Mechanismus, wie es zu einer Desensibilisierung und schließlich zu einer Toleranz durch orale Immuntherapie kommt, ist noch nicht aufgeklärt (KULIS et al., 2015). In verschiedenen Studien wurde jedoch herausgefunden, dass die Reaktivität der Mastzellen und die Reaktion der basophilen Granulozyten auf Antigen nach einigen Monaten der OIT abnehmen (KULIS et al., 2011; THYAGARAJAN et al., 2012). Außerdem wurde eine Erhöhung des Antigen-spezifischen IgG4 festgestellt (KULIS et al., 2011). Ob IgG4 Antikörper das Antigen blockieren und so eine allergische Reaktion verhindern, oder ob die Erhöhung nur eine normale Reaktion auf wiederholte Auseinandersetzung mit einem Antigen ist, ist bis jetzt noch nicht hinreichend erforscht (KULIS

et al., 2015). IgE -Konzentrationen steigen typischerweise in den ersten Monaten der OIT an, sinken aber nach einigen Jahren ab (VICKERY et al., 2014).

Da antigen-spezifische T-Zellen für die Produktion von IgE notwendig sind, muss es auch zu einer Änderung der T-Zell-Aktivität kommen (KULIS et al., 2015). In verschiedenen Studien wurde ein Abfall der TH2-Zytokine, wie IL-4, IL-5 und IL-13, aber nur selten ein Anstieg der regulatorischen Zytokine, wie IL-10 und TGF- β festgestellt (KULIS et al., 2011). Zusätzlich wurde von einem Anstieg der regulatorischen T-Zellen berichtet (SYED et al., 2014). Über diese Zellen könnte es zu einer Verminderung der TH2-Zellen kommen. Außerdem haben sie einen direkten Effekt auf die Produktion von IgE und IgG4 durch B-Zellen. Welche anderen Zellen außerdem beteiligt sind und über welche Mechanismen es zu einer Toleranzausbildung kommt, muss in weiteren Studien geklärt werden (KULIS et al., 2015).

1.7.2.2. Sublinguale Immuntherapie (SLIT)

Bei der sublingualen Immuntherapie wird ein flüssiges Allergen-Extrakt für einige Minuten unter die Zunge gegeben und dann ausgespuckt oder geschluckt. Das Allergen wird von den Langerhans-Zellen der oralen Mukosa aufgenommen und es wird davon ausgegangen, dass diese eine Toleranz induzieren (KULIS et al., 2015).

In den letzten Jahrzehnten wurde diese Therapie in Europa und den USA dazu eingesetzt, Umweltallergien zu behandeln. Sie gilt als sicherer als die orale Immuntherapie, da geringere Mengen an Antigen benötigt werden (KULIS et al., 2015).

In einer Studie von Kim et al. durchliefen elf Kinder mit Erdnussallergie zwischen einem und elf Jahren eine sublinguale Immuntherapie mit Dosissteigerung über sechs Monate (0,25-2000 μ g Erdnuss-Protein). Danach erhielten sie 2000 μ g pro Tag über sechs Monate. Sieben weitere Kinder bekamen dabei nur ein Placebo. Zwölf Monate nach Beginn der SLIT wurde ein doppelt-verblindeter placebo-kontrollierter Provokationstest durchgeführt. Hierbei tolerierten Kinder, die die Erdnuss-SLIT erhalten hatten, median 1710 mg Erdnuss-Protein. Kinder, die nur ein Placebo erhalten hatten, tolerierten hingegen nur 85 mg. Bei den Kindern, die die Erdnuss-SLIT erhalten hatten, konnte außerdem eine Abnahme der Quaddelgröße beim Skin Prick Test, ein Absinken von CD 63+-Basophilen und von Erdnuss-spezifischem IgE und ein Anstieg von regulatorischen T-Zellen beobachtet werden (KIM et al., 2011a).

1.7.2.3. Epikutane Immuntherapie

Bei der epikutanen Immuntherapie wird ein Pflaster mit getrocknetem Allergen auf die intakte Haut aufgebracht. Das Allergen wird durch die Feuchtigkeit der Haut löslich und kann von den Langerhans-Zellen der äußersten Hautschicht aufgenommen werden (KULIS et al., 2015). Dadurch kommt es zur Aktivierung von Langerhanszellen der Haut mit anschließender Migration in die Lymphknoten und Verringerung der Effektorzell-Antwort (JONES et al., 2014).

In einer ersten Pilotstudie von Dupont et al. erhielten 18 Kinder mit Kuhmilchallergie drei 48-Stunden Pflaster (Milchprotein oder Placebo) pro Woche über drei Monate. Die Kinder mit dem aktiven Milchprotein konnten nach den drei Monaten 23,61 +/- 28,61 mL (vor Therapie 1,77 +/- 2,98 mL) tolerieren. Kinder, die nur das Placebo erhielten zeigten nur geringe Steigerungen (4.36 +/- 5.87 vs 5.44 +/- 5.88 mL). Als Nebenwirkungen zeigten sich lokale Erytheme und Ekzeme, öfter bei der Gruppe mit dem aktiven Allergen als bei der Placebogruppe (DUPONT et al., 2010).

Weitere Studien in Europa und Nordamerika ergaben erste positive Ergebnisse für epikutane Immuntherapie bei Erdnussallergie (DUPONT et al., 2014; SAMPSON et al., 2015).

1.7.3. Nicht-Allergen-spezifische Therapie

Diese Form der Therapie ist besonders geeignet für Patienten mit Allergien gegen verschiedene Nahrungsmittel (SICHERER und SAMPSON, 2014).

1.7.3.1. Monoklonale Anti-IgE Antikörper

Diese Anti-IgE Antikörper binden an die konstante Region von IgE-Molekülen und verhindert so die Bindung an hoch- und niedrig-affine Rezeptoren (FcεRI) an der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten. Durch die Abnahme von verfügbaren IgE-Molekülen führt Anti-IgE zu einer Herunterregulierung der Expression von FcεRI-Rezeptoren und zu einer Erniedrigung der Histamin-Freisetzung (MACGLASHAN et al., 1997; NOWAK-WEGRZYN, 2003).

1.7.3.2. Traditionelle chinesische Medizin (TCM)

Die klassische chinesische Medizin beruht auf pflanzlichen Heilmitteln und ist noch wenig in wissenschaftlichen und klinischen Studien untersucht (NOWAK-WEGRZYN, 2003).

In einer Studie von Li et al. wurde eine Mischung verschiedener Pflanzen (FAHF-1) zur

Behandlung von Nahrungsmittelallergien an Mäusen mit Erdnussallergie getestet. FAHF-1 reduzierte signifikant die Degranulation von Mastzellen und verhinderte eine Anaphylaxie. Außerdem senkte es Erdnuss-spezifische IgE-Level und wurde gut toleriert, ohne toxische Effekte auf die Nieren- oder Leberfunktion auszuüben (LI et al., 2001).

1.7.3.3. Probiotika

Als Probiotika werden lebende Bakterien oder deren Komponenten bezeichnet. Sie haben einen positiven Effekt auf die Gesundheit des Wirtes durch Verbesserung der Darmflora. Als Hauptquelle gelten Milchprodukte, die *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* Spezies enthalten (NOWAK-WEGRZYN, 2003).

Majamaa et al. testeten den Effekt von Probiotika in einer randomisierten, doppelt-verblindeten, kontrollierten Klinikstudie als Behandlungsmethode bei Nahrungsmittelallergie. Säuglinge und Kleinkinder mit Kuhmilchallergie und atopischem Ekzem wurden über zwei Monate mit *L. rhamnosus GG* behandelt und durchliefen eine Eliminationsdiät. Die Kontrollgruppe erhielt nur die Eliminationsdiät. Die atopische Dermatitis verbesserte sich signifikant während der Behandlung mit *Lactobacillus* und Eliminationsdiät. Die Konzentration der intestinalen Entzündungsmarker $\alpha 1$ -Antitrypsin und fäkaler TNF- α nahmen bei dieser Behandlungsform signifikant ab (MAJAMAA und ISOLAURI, 1997).

1.7.4. Medikamentelle Behandlung

Verschiedene Medikamente können bestimmte, Nahrungsmittelallergie-bedingte Symptome lindern. Antihistaminika können beispielsweise die Symptome des oralen Allergiesyndroms und IgE-bedingte dermatologische Symptome teilweise mildern. Entzündungshemmende Therapien können bei allergischer eosinophiler Ösophagitis oder Gastroenteritis von Nutzen sein. Epinephrin trägt die Schlüsselrolle bei der Behandlung von Nahrungsmittelallergie-bedingter Anaphylaxie und sollte bei diesem Ereignis sofort injiziert werden (SICHERER und SAMPSON, 2010).

2. Futtermittelallergie beim Hund

Die Futtermittelallergie gilt als dritthäufigste allergische Hauterkrankung beim Hund. Es gibt weder bei der Rasse, noch beim Geschlecht oder dem Alter eine Prädisposition. Sie zeigt sich häufig als nicht-saisonale Erkrankung der Haut und bzw. oder des Gastrointestinaltrakts, wobei Juckreiz das häufigste Symptom darstellt. Als Goldstandart bei

der Diagnose gilt die Eliminationsdiät mit anschließender Provokation (VERLINDEN et al., 2006).

2.1. Nomenklatur

Von der Task Force on Canine Atopic Dermatitis des American College of Veterinary Dermatology (ACVD) wurde 2001 ein Paper veröffentlicht, um die Nomenklatur in der veterinärmedizinischen Allergologie zu vereinheitlichen (OLIVRY et al., 2001). Im Jahr 2004 wurde durch das Nomenclature Review Committee der World Allergy Organisation eine überarbeitete Terminologie bezüglich allergischen Erkrankungen in der Humanmedizin publiziert (JOHANSSON et al., 2004). Angelehnt an diese Publikation veröffentlichte die Nachfolgeorganisation der Task Force on Canine Atopic Dermatitis des ACVD, die International Task Force on Canine Atopic Dermatitis, 2006 eine angepasste Nomenklatur für die Tiermedizin (HALLIWELL, 2006). Nach dieser Änderung wird eine Allergie nun als „eine Hypersensitivitätsreaktion, ausgelöst durch eine spezifische Immunantwort und entweder durch Antikörper oder Immunzellen mediiert“ definiert. Neu hinzugekommen ist eine Definitionen für „Zell-mediierte Allergie“ mediiert durch Allergen-spezifische Lymphozyten. Wird eine klinische Reaktion durch eine Bindung des Allergens an IgE ausgelöst, wird sie als IgE-mediierte Allergie bezeichnet (HALLIWELL, 2006).

Abgeleitet von der Nomenklatur lassen sich Futtermittelreaktionen in immunologische und nicht-immunologische Reaktionen einteilen. Alle immunologischen Reaktionen werden der Futtermittelallergie zugeordnet. Nicht-immunologische Reaktionen werden als Futtermittelintoleranz bezeichnet. Zur Futtermittelintoleranz zählen Futtermittel-Überempfindlichkeit, Futtermittelvergiftungen, anaphylaktische Futtermittelreaktionen, sowie pharmakologische und metabolische Reaktionen auf Futtermittel (BIOURGE et al., 2004; LOEFFLER et al., 2004; VERLINDEN et al., 2006).

2.2. Epidemiologie

In der Veterinärmedizin gibt es hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz der Futtermittelallergie noch keine eindeutigen Aussagen (VERLINDEN et al., 2006). Verschiedene Studien zufolge leiden 1% (WALTON, 1967), 14% (DENIS und PARADIS, 1994) oder auch 17,4% (CHESNEY, 2001) der Hunde mit dermatologischen Erkrankungen an einer Futtermittelreaktion. In einer neueren Studie aus Italien wurden 130 Hunde mit dermatologischen Symptomen diagnostisch aufgearbeitet. Die Prävalenz von Futtermittelreaktion lag bei 12% aller Hunde mit dermatologischen Symptomen und 26% der Hunde

mit allergischen Hauterkrankungen. Bei den Hunden, die an einer Eliminationsdiät teilnahmen, betrug die Prävalenz 48% (PROVERBIO et al., 2010).

Wie weiter oben schon erwähnt, gilt die Futtermittelallergie nach der Flohspeichel- und Umweltallergie als dritthäufigste allergische Hauterkrankung (VERLINDEN et al., 2006). Sie betrifft 20-35% aller Hunde mit nicht-saisonalen Juckreiz (CHESNEY, 2002; BIOURGE et al., 2004; LOEFFLER et al., 2004).

Häufig leiden Hunde nicht nur an einer Futtermittelallergie, sondern zusätzlich an einer Umwelt- oder Flohspeichelallergie. Eine von März 2003 bis März 2004 an der North Carolina State University durchgeführte Studie zeigte bei 40% der mit Futtermittelallergie diagnostizierten Hunde eine zusätzliche Umweltallergie und bei 8% eine zusätzliche Flohspeichelallergie. Sechs Prozent der Hunde zeigten sogar alle drei Allergieformen (JACKSON HA, 2005). In einer Studie von Picco et al. besserten sich 4,2% der 259 betrachteten Hunde nur teilweise während der Eliminationsdiät oder litten sowohl unter einer Umwelt- als auch einer Futtermittelallergie (PICCO et al., 2008).

Hinsichtlich Alter und Geschlecht der betroffenen Hunde gibt es keine Prädispositionen (CHESNEY, 2002; VERLINDEN et al., 2006). Allerdings haben einige Hunderassen ein statistisch noch nicht bestätigtes, höheres Risiko von einer Futtermittelreaktion betroffen zu sein. Zu diesen Rassen gehören unter anderem Boxer, Cocker und Springer Spaniels, Collies, Dalmatiner, Deutsche Schäferhunde, Retriever, Miniatur Schnauzer, Shar Peis und West Highland White Terrier (VERLINDEN et al., 2006; PICCO et al., 2008).

Hunde können in jedem Alter eine Futtermittelallergie entwickeln. Die meisten Autoren berichten von einer Altersspanne von vier Monaten bis hin zu 14 Jahren (VERLINDEN et al., 2006). Je nach Studie wird ein Durchschnittsalter der betroffenen Hunde von 15 Monaten (CHESNEY, 2002), zwei Jahren (ROSSER, 1993) und vier bis sechs Jahren (HARVEY, 1993) angegeben. Erste Symptome zeigen sich laut einigen Autoren oft schon im Alter von unter einem Jahr (HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; DENIS und PARADIS, 1994). Andere Autoren berichten jedoch, dass zunächst ein bis zwei Jahre das auslösende Futtermittel gefüttert wurde, bis es zur Entwicklung der ersten Symptome kommt (WALTON, 1967; WHITE, 1986; DENIS und PARADIS, 1994).

2.3. Pathogenese

Die Pathogenese der Futtermittelallergie beim Hund ist noch nicht vollständig geklärt

(KENNIS, 2006), aber Barrierestörungen des Gastrointestinaltrakts und immunologische Veränderungen spielen eine Rolle.

2.3.1. Gastrointestinale mukosale Barriere

Eine intakte intestinale mukosale Barriere gilt beim Hund, wie auch beim Menschen, als bester Schutzmechanismus zur Entwicklung einer Toleranz (KENNIS, 2006).

Die Hauptaufgabe der Mukosa liegt darin, dem aufgenommenen Futter die Nährstoffe zu entziehen, so dass diese absorbiert und vom Körper genutzt werden können. Außerdem ist die Mukosa dafür verantwortlich, den Körper vor dem Eindringen schädlicher Pathogene zu schützen. Dabei spielen anatomische, physiologische und immunologische Faktoren eine Rolle. Die einschichtige Lage epithelialer Zellen, die durch Tight Junctions verbunden sind, ist bedeckt von einer dicken Schleimschicht, die Partikel und Mikroorganismen abfängt (GASCHEN und MERCHANT, 2011). Außerdem tragen, wie beim Menschen auch, pH-Wert-Änderungen, Verdauungsenzyme und Gallensalze dazu bei, potentielle Pathogene zu zerstören, aufgenommenes Futter aufzuschließen und die Immunogenität der Lebensmittelantigene zu senken. Zellen und Faktoren des angeborenen und des erworbenen Immunsystems leisten außerdem einen Beitrag zur mukosalen Barriere (CHEHADE und MAYER, 2005; SICHERER und SAMPSON, 2010). Wie viele intakte Proteine letztlich aufgenommen werden, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zu diesen Faktoren zählen (VERLINDEN et al., 2006):

- Morphologie und Funktionalität der Enterozyten

Die Aufnahme von Antigen durch die Enterozyten ist abhängig vom Gehalt an Proteinen und Phospholipiden in der Zellmembran. Eine Änderung dieser Zusammensetzung und damit der Funktion der Enterozyten findet meist in jungem Alter statt (SAMPSON, 1991). Bei Neonaten dient die noch erhöhte Permeabilität der verbesserten Aufnahme der Futtermittelmoleküle und kolostraler Antikörper. Während der Entwicklung der Enterozyten ändert sich die Zusammensetzung der Zellmembran und die Endozytose-Kapazität sinkt (SANDERSON und WALKER, 1993). Eine neuere Studie zeigt, dass auch beim Hund die Fähigkeit zur Absorption der meisten Nährstoffe zwischen Geburt und Erwachsenenalter sinkt (BUDDINGTON und MALO, 2003).

- Präsenz von IgA

IgA ist eine immunologische Komponente der mukosalen Barriere (SAMPSON, 1991). Im Darm liegt es vor allem in der sekretorischen Form vor und wird durch Plasmazellen synthetisiert. Diese Form des IgA ist resistent gegenüber enzymatischer Verdauung (VERLINDEN et al., 2006). Sekretorisches IgA bindet Allergene und transportiert sie zurück in den Mukus. Antigene, welche die mukosale Barriere durchdringen haben, werden von IgA gebunden und durch die Leber in die Galle abgesondert (KENNIS, 2006).

- Effektive Verdauung

Eine effektive Verdauung von Proteinen führt zu freien Aminosäuren und kleinen Peptiden, welche nur schwache Antigene darstellen. Ineffektive Verdauung hingegen resultiert in größeren Polypeptiden mit verbleibenden antigenetischen Eigenschaften, die eine allergische Reaktion hervorrufen können (ROUDEBUSH, 2000).

- Qualität und Zusammensetzung des Futters

Wird ein Protein zusammen mit einem anderen Protein aufgenommen, senkt dies die individuelle Absorptionsrate der Proteine. Wird hingegen ein Protein gemeinsam mit Glukose aufgenommen, steigt die Proteinabsorption (SANDERSON und WALKER, 1993).

2.3.2. Orale Toleranz

Viele Lebensmittelantigene passieren täglich den Gastrointestinaltrakt. Die meisten werden gut toleriert, nur bei wenigen Menschen und Tieren kommt es zur Entwicklung einer Allergie (GASCHEN und MERCHANT, 2011). Die orale Toleranz gegenüber Futtermittelproteinen und kommersialen Mikroorganismen hemmt Immunreaktionen gegen ein Antigen, nachdem zuvor schon eine Auseinandersetzung mit diesem Antigen über den oralen Weg stattfand. Als Basis der oralen Toleranz gilt die Suppressorfunktion des GALT (VERLINDEN et al., 2006). Der aktive Prozess der Toleranz benötigt eine intakte gastrointestinale Barriere, Antigen-präsentierende Zellen, wie Enterozyten und dendritische Zellen, sowie regulatorische T-Zellen ((MOWAT, 2003; CHEHADE und MAYER, 2005). TH3 regulatorische Zellen produzieren TGF β , das die Produktion von IgA als Reaktion auf luminal Antigen steigert (GASCHEN und MERCHANT, 2011). An der mukosalen Oberfläche bildet IgA einen Komplex mit den Antigenen, an die es bindet und verhindert somit weitere Interaktionen mit dem Immunsystem (CHEHADE und MAYER, 2005). Zusätzlich können Enterozyten luminales Antigen verarbeiten und

es zusammen mit dem MHC 2-Komplex präsentieren. Sie benötigen jedoch ein zweites Signal, um T-Zellen zu aktivieren. Wenn dieses zweite Signal fehlt, führt die Antigen-Präsentation durch Enterozyten zu Anergie und trägt zur oralen Toleranz bei (MOWAT, 2003).

Abhängig von der Menge an gastrointestinalem Antigenkontakt werden zwei Arten der oralen Toleranz unterschieden. Die High-dose Toleranz resultiert aus Lymphozyten-Anergie, die Low-dose Toleranz wird durch regulatorische T-Zellen mediert (GASCHEN und MERCHANT, 2011). Unregelmäßigkeiten in der Entwicklung der Low-dose Toleranz werden als eine mögliche Ursache von Nahrungsmittelallergien beim Menschen in Betracht gezogen. Auch andere Faktoren, wie die mikrobielle Flora und genetische Faktoren können die orale Toleranz beeinflussen (CHEHADE und MAYER, 2005).

Bei allergischen Patienten ist diese komplexe Balance gestört. Die orale Toleranz kann direkt durch entzündliche Prozesse, die zu einer erhöhten Permeabilität der mukosalen Barriere und somit zu einer Absorption und Sensibilisierung führen, gestört werden (CIANFERONI und SPERGEL, 2009). Alternativ kann sie durch Präsentation von Antigenen über den Respirationstrakt oder die Haut umgangen werden (GASCHEN und MERCHANT, 2011).

Obwohl die orale Toleranz essentiell für das Leben ist, ist sie nicht angeboren, sondern entwickelt sich früh im Leben. Der genaue Zeitpunkt ist noch unbekannt. Welpen müssen diese Fähigkeit aber besitzen, wenn sie mit ca. sechs Wochen abgesetzt werden und neues Futter aufnehmen. Werden neue Futterkomponenten vor diesem Alter aufgenommen, ist es wahrscheinlich, dass die orale Toleranz noch nicht entwickelt ist, was dann zu Futtermittelallergien führen könnte (VERLINDEN et al., 2006).

2.3.3. Immunologische Mechanismen

Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ I (IgE-mediert), Typ II (zytotoxischer Typ), Typ III (Immunkomplex-mediert) und IV (Zell-mediert) konnten beim Menschen und bei verschiedenen Tieren mit allergischen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Ihre Rolle bei der Futtermittelallergie von Hund und Katze konnte jedoch noch nicht bewiesen werden (VERLINDEN et al., 2006).

Da die immunologische Grundlage einer Futtermittelunverträglichkeit meist nicht bekannt ist, ist eine Einteilung nach zeitlichem Auftreten der Symptome sinnvoll (JEFFERS et al., 1991; VERLINDEN et al., 2006):

2.3.3.1. Hypersensitivitätsreaktion vom Sofort-Typ

Diese Form tritt innerhalb weniger Minuten bis Stunden nach Aufnahme des auslösenden Allergens auf. Mediert wird diese Reaktion durch IgE, die an Mastzellen gebunden sind. Ohne orale Toleranz würde immer eine IgE-Reaktion statt eine IgA-Reaktion gegenüber bestimmten Antigenen ablaufen (CROWE und PERDUE, 1992). IgE bindet dabei an gastrointestinale und periphere Mastzellen, was zu einer Sensibilisierung gegenüber dem ursächlichen Futtermittel-Antigen führt. Ein erneuter Kontakt mit dem Antigen führt zur Mastzelldegranulation und eine Vielzahl von Entzündungsmediatoren werden freigesetzt. Sind die sensibilisierten Mastzellen auf den Gastrointestinaltrakt begrenzt, kommt es zu lokalen Reaktionen, die zu Erbrechen, Durchfall und Gewichtsverlust führen. Zu generalisierten Reaktionen kommt es, wenn das Antigen dem Gastrointestinaltrakt entkommt und sensibilisierte Basophile oder IgE-tragende Mastzellen der Haut erreicht (VERLINDEN et al., 2006). Auch eine Freisetzung vom Mastzellmediatoren in die Zirkulation führt zu extragastrointestinalen Reaktionen (SAMPSON, 1991).

2.3.3.2. Hypersensitivitätsreaktionen vom Intermediären-Typ

Intermediäre Reaktionen treten einige Stunden nach Verzehr des Antigens auf und werden regelmäßig bei Hunden und Katzen beobachtet (WALTON, 1967; JEFFERS et al., 1991; VERLINDEN et al., 2006). Sie resultieren wahrscheinlich aus einer Späten-Phase-Reaktion auf IgE-medierte Mastzelldegranulation und/oder aus einer Typ III Hypersensitivitätsreaktion auf Immunkomplexe. Aktivierte Mastzellen setzen eine Vielzahl von Zytokinen frei, welche auf Neutrophile, Eosinophile und in geringem Maße auch Lymphozyten wirken. Diese setzen daraufhin weitere Mediatoren frei, welche chronische Entzündungen hervorrufen (SAMPSON, 1991). Bei allergischen Menschen wurde im Gegensatz zu gesunden Menschen akkumulierte IgG und IgE-Komplexe in der gastrointestinalen Mukosa nachgewiesen (SAMPSON, 1991). Diese führen zu entzündlichen Reaktionen, dienen als weiterer Stimulus für die Degranulation von Mastzellen und die Migration von Eosinophilen und können zu einer eosinophilen Infiltration führen, die in manchen Fällen von Nahrungsmittelallergie nachgewiesen wurde (CROWE und PERDUE, 1992).

2.3.3.3. Hypersensitivitätsreaktionen vom verzögerten Typ

Beim Menschen tritt diese Reaktion einige Stunden bis hin zu zwei bis drei Tagen nach der Aufnahme des Allergens auf und wird wahrscheinlich durch eine Typ III oder Typ

IV Reaktion mediiert (SAMPSON, 1991; CROWE und PERDUE, 1992). Als Folge treten unspezifische Symptome wie wiederkehrende Bauchschmerzen, Müdigkeit, orale Ulcera und Magenkrämpfe auf. Die Prävalenz der Hypersensitivitätsreaktion vom Spät-Typ bei Hunden und Katzen ist nicht bekannt, aber aufgrund klinischer Erfahrungen wird davon ausgegangen, dass diese Reaktionen bei ihnen auch vorkommen (WALTON, 1967; WHITE, 1986; JEFFERS et al., 1991).

2.3.4. Futtermittelallergene

Beim Menschen sind der größte Teil der Nahrungsmittelallergene wasserlösliche Glykoproteine mit einem Molekulargewicht von 10-70 kDA. Sie sind relativ stabil gegenüber Hitze, Säure und Proteasen (TAYLOR et al., 1987; SICHERER und SAMPSON, 2010). Für Hunde und Katzen liegen noch keine genauen Daten hinsichtlich des Molekulargewichtes vor (VERLINDEN et al., 2006). Man kann jedoch davon ausgehen, dass eine gewisse Minimalgröße zur Stimulation der IgE-Produktion notwendig ist. Die Maximalgröße wird durch die Absorptionskapazität der Darmmukosa bestimmt (VERLINDEN et al., 2006). Generell wird das Allergie-auslösende Potential eines Proteins durch die Immunogenität des Proteins und durch die Permeabilität des Darmes für dieses Protein bestimmt. Die Immunogenität ist dabei abhängig von der Stimulation der IgE-Produktion und der Histaminfreisetzung der Mastzellen nach Bindung eines Allergens. Auch wenn potentiell jedes Protein diese Eigenschaften besitzt, löst nur ein kleiner Teil der Gesamtproteine eines Futtermittels Allergien aus (TAYLOR et al., 1987).

Die Allergenität von Proteinen kann unter anderem durch Hitzebehandlung, Veränderung des pH-Wertes, enzymatische Hydrolyse und Filtration reduziert werden. Wie effektiv eine Hitzebehandlung hinsichtlich der Reduktion der Allergenität ist, hängt von der Labilität der Proteine gegenüber steigenden Temperaturen ab. Da viele unserer Haustiere Allergien gegen Proteinkomponenten in kommerziellen Futtern (Trocken-, Dosenfutter), die bei der Herstellung erhitzt werden, entwickeln kann davon ausgegangen werden, dass eine signifikante Anzahl von Proteinen hitzestabil ist. Alternativ kann es durch Erhitzung der Proteine auch zu einer Erhöhung der Allergenität durch Freilegen bestimmter Abschnitte der Tertiärstruktur der Proteine kommen, die vor dem Erhitzen noch verborgen waren (CAVE, 2006).

Bei hohen Temperaturen kann es zudem zu der sogenannten Maillard-Reaktion kommen. Hierbei kommt es zu Reaktionen zwischen bestimmten Aminosäuren und redu-

zierten Zuckern und schließlich zur Bildung von Melanoidinen, welche zur charakteristisch braunen Farbe im Futter führen. Diese Reaktionsprodukte können die Allergenität der ursprünglichen Proteine erhöhen oder reduzieren (CAVE, 2006).

Viele der Allergene, die aufgenommen werden, sind mit Oligosacchariden glykolytisch. Diese Kohlenhydratreste können bei verschiedenen Proteinen vorkommen und sind deshalb prädestiniert als Ursache für Kreuzreaktionen. Noch gibt es keine Hinweise darauf, dass auch bei Hunden und Katzen IgE gegen Kohlenhydrat-Epitope gebildet werden (GASCHEN und MERCHANT, 2011)

Da die meisten Hundefutter aus einer Vielzahl an Inhaltsstoffen bestehen, ist es oft schwierig die auslösenden Allergene festzustellen (VERLINDEN et al., 2006). Einer Umfrage zufolge nehmen viele Tierärzte an, dass Futtermittelzusatzstoffe die häufigsten Allergene darstellen (ROUDEBUSH und COWELL, 1992). Tatsächlich ist aber noch keinen Fall in der Literatur beschrieben, bei dem dies bei Hunden zutrifft. Laut einer aktuellen Literaturübersicht von Mueller et al. sind die häufigsten Allergie auslösenden Futtermittel beim Hund Rindfleisch (34%), Milchprodukte (17%), Hühnerfleisch (15%), Weizen (13%) und Lamm (14,5%). Weniger häufig finden sich Allergien gegen Soja (4%), Mais (4%), Eier (4%), Schweinefleisch (2%), Fisch und Reis (2%) (MUELLER et al., 2016).

Über das Vorkommen von multiplen Futtermittelallergien gibt es in der Literatur noch keine einheitliche Meinung. Laut Walton sind multiple Hypersensitivitäten selten bei Hunden und Katzen (WALTON, 1967). Dagegen zeigten sowohl Harvey (HARVEY, 1993) als auch Paterson (PATERSON, 1995), dass Allergien gegen mehr als ein Futtermittel bei 35-48% der Hunde vorkommt. Nach Jeffers et al. reagiert jeder allergische Hund im Schnitt gegen 2,4 Allergene (JEFFERS et al., 1996).

2.4. Klinik

Die Futtermittelallergie beim Hund zeigt sich vor allem in Form von gastrointestinalen und dermatologischen Symptomen. Über die Inzidenz von gastrointestinalen (GI) Symptomen gibt es noch keine eindeutigen Daten. Nach Walton (WALTON, 1967) treten GI Symptome nur selten auf. Anderen Autoren zufolge zeigen 10-15% der Futtermittel-allergischen Hunde GI Symptome (DENIS und PARADIS, 1994). Generell kommen GI Symptome weniger häufig vor als dermatologische Symptome, wenn man die Veröffentlichungen der Dermatologen liest. Direkt vergleichende Studien mit Fokus auf

Haut- und GI-Symptomatik gibt es bisher nicht. Die Kombination aus GI und dermatologischen Symptomen ist nicht pathognomonisch für eine Futtermittelallergie (VERLINDEN et al., 2006). Erste Symptome zeigen sich oft vor Beendigung des ersten Lebensjahrs (VERLINDEN et al., 2006), wobei das Durchschnittsalter je nach Studie zwischen 15 Monaten (CHESNEY, 2002) und sechs Jahren (HARVEY, 1993) angegeben wird. Manche Autoren gehen von einem ein- bis zweijährigen Kontakt mit dem auslösenden Futtermittel aus, bevor plötzlich die ersten Symptome auftreten (WALTON, 1967; WHITE, 1986; DENIS und PARADIS, 1994).

Futtermittelunverträglichkeiten sind gelegentlich auch für Symptome wie Anorexie, Rhinitis, Konjunktivitis, Bronchokonstriktion, Anfälle, Unwohlsein, FLUTD, Inkontinenz und Glomerulonephritis verantwortlich (VERLINDEN et al., 2006).

2.4.1. Gastrointestinale Symptome

Gastrointestinale Symptome aufgrund einer Futtermittelallergie sind unspezifisch und zeigen sich in Form von Erbrechen, wässrigem bis hin zu blutigem Durchfall, intermittierenden Bauchschmerzen oder erhöhter Kotabsatzfrequenz. Ein plötzliches Auftreten von Erbrechen und/oder Durchfall wird häufig vom Besitzer fälschlicherweise als Allergie interpretiert, in den meisten Fällen liegt jedoch eine Form von Futtermittelintoleranz vor (VERLINDEN et al., 2006).

Die Futtermittelallergie kann zudem eine mögliche Ursache von chronischen Erkrankungen des GIT darstellen und manifestiert sich in Form von intermittierendem oder persistierendem Durchfall und/oder Erbrechen (VERLINDEN et al., 2006). In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde bei 131 von 203 Hunden ein Futtermittel-assoziiertes Durchfall mittels einer Eliminationsdiät als Ursache für eine chronische Enteropathie diagnostiziert (ALLENSPACH et al., 2016). Hunde mit Futtermittel-responsiver chronischer Enteropathie sind in der Regel relativ jung (GASCHEN und MERCHANT, 2011). In der Studie von Allenspach et al. betrug das Durchschnittsalter drei Jahre (0-12 Jahre) (ALLENSPACH et al., 2016).

Die Futtermittelallergie spielt bei einigen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts eine Rolle:

2.4.1.1. Inflammatory Bowel Disease (IBD)

Die häufigsten Formen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung sind die lymphozytäre-plasmazytäre und die eosinophile Darmentzündung (ROUDEBUSH, 2000). Die

lymphozytäre-plasmazytäre Form ist durch eine Infiltration der Darmwand mit Lymphozyten und Plasmazellen gekennzeichnet. Bei der eosinophilen Form infiltrieren eosinophile Granulozyten die Darmwand (BATT und HALL, 1989). Die genaue Ursache ist in den meisten Fällen unbekannt, in manchen Fällen kann aber durch eine Änderung des Futters eine Besserung erzielt werden, so dass eine Futtermittelallergie die zugrundeliegende Ursache darstellen kann. Vor dem Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten sollte also eine Eliminationsdiät durchgeführt werden, um diese Ursache auszuschließen (HALL, 2002).

2.4.1.2. Gluten-sensitive Enteropathie (GSE)

Die Gluten-sensitive Enteropathie ist eine chronische Entzündung des Dünndarms und wird durch die Aufnahme von Gluten ausgelöst (BATT et al., 1984, 1985; BATT et al., 1987). Sie ist in der Tiermedizin bisher nur beim Irischen Setter beschrieben und wird wahrscheinlich autosomal-rezessiv vererbt (GARDEN et al., 2000). Erste klinische Symptome zeigen sich im Alter von vier bis sieben Monaten (BATT und HALL, 1989).

Gluten setzt sich zusammen aus Gliadin und Glutenin, zwei Peptiden der Proteinfraction des Weizens. Normalerweise wird es von Pankreasenzymen, Enzymen des Bürstensaums und der Mukosa verdaut. Anfangs wurde eine Störung dieser Verdauung als Ursache der GSE angenommen. Dies scheint aber nur ein sekundäres Problem darzustellen, da die Aktivität der Bürstensaum-Enzyme bei betroffenen Hunden, die glutenfrei aufgezogen wurden, normal ist (VERLINDEN et al., 2006).

Histopathologische Untersuchungen in einer Studie von Hall et al. zeigten eine Atrophie der Villi intestinales, erhöhte Anzahl an intraepithelialen Lymphozyten und variable Infiltration der Lamina propria mit Entzündungszellen ab dem vierten Lebensmonat. Ab diesem Zeitpunkt konnte zudem eine erhöhte intestinale Permeabilität festgestellt werden, die ab dem achten Monat signifikant wurde. (HALL und BATT, 1991). Zudem wurde eine erhöhte Konzentration an Gesamt-IgA im Serum von GSE Hunden festgestellt (GERMAN et al., 2003), während die Menge an Anti-Gliadin IgG im Serum von betroffenen Hunden niedriger ist als bei gesunden Hunden. Dies führt zu dem Schluss, dass GSE nicht durch eine systemische Immunantwort, evtl. aber durch eine verzögerte mukosale Hypersensitivitätsreaktion ausgelöst wird (VERLINDEN et al., 2006).

2.4.1.3. "Protein-loss" Enteropathie (PLEP) und Nephropathie (PLNP) beim Soft Coated Wheaten Terrier (SCWT)

Diese Syndrome treten nur familiär bei SCWT auf. Betroffene Tiere zeigen entweder

nur eine PLEP oder eine PLNP oder beide Syndrome zusammen. Aufgrund der Beschränkung der Syndrome auf diese Rasse wird eine genetische Komponente angenommen. Der genaue Erbgang konnte jedoch noch nicht entschlüsselt werden (GERMAN et al., 2003).

Auch eine Futtermittelallergie wird als grundlegende Ursache angenommen. Aufgrund der allergischen Reaktionen kann es zu einer Enteritis kommen, die wiederum zu einer Enteropathie führen kann. Ablagerungen von zirkulierenden Immunkomplexen wiederum können zu einer Glomerulonephritis und in Folge zu einer Glomerulopathie führen (VERLINDEN et al., 2006).

In einer Studie von Vaden et al. wurden sechs Hunde mittels verschiedener Verfahren auf Futtermittelreaktionen getestet. Bei der gastrokopischen Untersuchung auf Futtermittelreaktionen reagierten fünf von sechs Hunden positiv, bei der Futtermittelprovokation reagierten alle sechs Hunde mit adversen Reaktionen (Durchfall, Erbrechen, Juckreiz) und zeigten eine Erhöhung des fäkalen alpha1-Protease-Inhibitors. Aufgrund dieser Ergebnisse wird angenommen, dass eine Futtermittelhypersensitivität bei den betroffenen Hunden vorliegt. Allerdings konnte, aufgrund einer bei allen Hunden bestehenden milden IBD, nicht festgestellt werden, ob sie die Ursache oder das Ergebnis dieser Darmerkrankung war (VADEN et al., 2000).

2.4.2. Dermatologische Symptome

Nicht-saisonaler Juckreiz stellt das häufigste Symptom einer Futtermittelallergie dar. Dieser Juckreiz ist konstant, kann aber in seiner Intensität variieren (VERLINDEN et al., 2006). Er kann generalisiert auftreten oder auf einzelne Bereiche, wie das Gesicht, die Ohren, die Pfoten, die Achseln oder die Inguinal- oder Perineal-Region begrenzt sein (WALTON, 1967; WHITE, 1986; HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; DENIS und PARADIS, 1994; LOEFFLER et al., 2004). Der Juckreiz und die dermatologischen Symptome sind unspezifisch und können andere Allergien, wie eine Umweltallergie, vortäuschen (GASCHEN und MERCHANT, 2011).

Futtermittelallergische Hunde können zudem eine Vielzahl von primären aber vor allem auch sekundären, juckreiz-bedingten Hautveränderungen zeigen. Zu diesen zählen: Papeln, Erytheme, Exkorationen, epidermale Kollaretten, Pododermatitis, Seborrhoe und Otitis externa (WALTON, 1967; WHITE, 1986; HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; DENIS und PARADIS, 1994). Eine Otitis externa kann ein wichtiger Hinweis auf eine

Futtermittelallergie sein. Bei einigen Tieren stellt sie das einzige Symptom einer Futtermittelallergie dar und kann zudem nur einseitig auftreten (HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; GASCHEN und MERCHANT, 2011). Durch chronischen Juckreiz treten häufig zusätzliche sekundäre Symptome, wie Keratinisierungen, Lichenifikation, Hyperpigmentation und extensive Alopezie auf (GASCHEN und MERCHANT, 2011).

Manche Hunde zeigen als alleiniges Symptom wiederkehrende bakterielle Pyodermien in Kombination mit oder ohne Juckreiz. Dieses Symptom zeigt ein gutes Ansprechen auf eine antibiotische Behandlung, kehrt aber nach Absetzen des Antibiotikums schnell wieder zurück (WHITE, 1986; HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; DENIS und PARADIS, 1994). Da wiederkehrende Pyodermien häufig mit einer allergischen Erkrankung in Verbindung stehen, sollten diese entsprechend diagnostisch aufgearbeitet werden (HILLIER und GRIFFIN, 2001).

Eher selten zeigen sich Symptome, die aus einer Futtermittel-induzierten Vaskulitis (NICHOLS et al., 2001), Urtikaria (MORRIS und BEALE, 1999) oder Erythema multiforme (ITOH et al., 2006) resultieren können.

2.5. Diagnostik

Da die Symptome der Futtermittelallergie nicht pathognomonisch sind, kann keine klinische Diagnose gestellt werden. Besteht nach Ausschluss der Differentialdiagnosen immer noch der Verdacht einer Futtermittelallergie gilt die Eliminationsdiät mit anschließender Provokation als Goldstandart (VERLINDEN et al., 2006).

2.5.1. Differentialdiagnosen und deren Ausschluss

Hinsichtlich der dermatologischen Symptome sind zunächst folgende Differentialdiagnosen in Betracht zu ziehen (VERLINDEN et al., 2006):

- Ektoparasiten als Ursache: *Demodex*-Milben, *Sarcoptes*-Milben, Läuse, Flohspeichel-Allergie
- Immunologische Ursachen: Umweltallergie, Kontaktallergie, Dermatomykose, Medikamentenreaktion, Autoimmun-Erkrankungen, Zink-Mangel
- Andere Ursachen: primäre Pyodermie, Hypothyreose, Seborrhoe, Leishmaniose, granulomatöse Sebadenitis, bakterielle Otitis

Bevor eine Futtermittelallergie als Ursache von dermatologischen Symptomen angenommen wird, sollten einige der leicht zu diagnostizierenden Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Ein Befall mit *Sarcoptes*- oder *Demodex*-Milben ist relativ einfach

durch ein Hautgeschabsel und/oder eine Versuchstherapie auszuschließen. Betrifft der Juckreiz vor allem den Rumpfbereich, sollte an eine Flohkontrolle zum Ausschluss einer Flohspeichelallergie gedacht werden. Liegt eine sekundäre, durch Bakterien oder Hefen verursachte Pyodermie vor, sollte diese behandelt werden bevor mit der Aufarbeitung der Futtermittelallergie begonnen wird (GASCHEN und MERCHANT, 2011).

Als Differentialdiagnosen der gastrointestinalen Symptome, insbesondere der chronischen idiopathischen Enteropathie, gelten (GASCHEN und MERCHANT, 2011):

- Intestinale Parasiten (Nematoden oder Protozoen)
- Futterresponsive, milde Form der IBD
- Antibiotika-responsive Enteropathie
- IBD
- Granulomatöse Kolitis
- Protein-verlust Enteropathie durch intestinale Lymphangiectasie (SCWT)
- Histoplasmose
- Allimentäres Lymphom
- Andere Arten von Neoplasien
- GSE beim Irischen Setter

Der erste diagnostische Schritt zur Aufarbeitung einer chronischen Enteropathie stellt der Ausschluss eines Befalls mit intestinalen Parasiten dar. Hierzu sollten verschiedene Kotuntersuchungen, wie Ausstrich, Flotation und ELISA durchgeführt werden. Eine Futtermittel-responsive chronische Enteropathie (CE) ist weder klinisch noch mit Hilfe einer Blutuntersuchung von anderen Ursachen zu unterscheiden (GASCHEN und MERCHANT, 2011). In einer Studie von Luckschander et al. wurde jedoch bei Hunden mit Futtermittel-responsiver CE mehr positive Reaktionen im Sinne einer Bildung von zirkulierenden Antikörpern gegen Neutrophile (perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody pANCA) gefunden als bei Hunden, bei denen eine IBD die Ursache der Enteropathie waren. Somit könnten pANCA als Marker für Futtermittel-responsive CE dienen (LUCKSCHANDER et al., 2006). Generell sollte eine Eliminationsdiät ein früher diagnostischer Schritt sein, da viele Hunde mit chronischer Enteropathie gut auf solche Diäten ansprechen (GASCHEN und MERCHANT, 2011; ALLENSPACH et al., 2016).

2.5.2. Eliminationsdiät

Wird eine Futterunverträglichkeit als Ursache der klinischen Symptome eines Hundes

vermutet, ist die Eliminationsdiät der wichtigste diagnostische Schritt, um diese Diagnose zu bestätigen oder auszuschließen (VERLINDEN et al., 2006). Dabei lässt sich zwar nicht auf den zugrunde liegenden immunologischen Mechanismus schließen, aber es wird generell davon ausgegangen, dass eine Allergie vorliegt, wenn die Symptome bei einer anschließenden Provokation schnell wieder auftreten (KUNKLE und HORNER, 1992).

Eine Eliminationsdiät sollte „hypoallergen“ sein (MEDLEAU et al., 1986; DENIS und PARADIS, 1994; VERLINDEN et al., 2006). Generell ist dieser Begriff falsch gewählt, da jedes Futter einen Fremdkörper darstellt und von spezifischen Antikörpern gebunden werden kann. Ein Futter kann somit nur „hypoallergen“ sein, wenn die Proteine soweit hydrolysiert wurden, dass die Allergenität zerstört wurde oder der Hund die einzelnen Komponenten noch nie zuvor bekommen hat (Verlinden, Hesta et al. 2006). Dies herauszufinden, erfordert eine genaue und ausführliche Anamnese hinsichtlich der bisherigen Ernährung des Hundes (GASCHEN und MERCHANT, 2011).

Die ideale Eliminationsdiät sollte folgende Punkte erfüllen (ROUDEBUSH et al., 1994):

- Begrenzte Anzahl neuer, hochverdaulicher Proteine oder
- Extensiv hydrolysierte Proteine
- Niedrigerer Proteingehalt als das ursprüngliche Futter
- Vermeidung von Zusätzen und vasoaktiven Aminen
- Ernährungsphysiologisch ausgewogen

Selbst gekochte Eliminationsdiät

Eine selbst gekochte Eliminationsdiät wird von vielen Autoren als erster diagnostischer Test empfohlen (WHITE, 1986; HARVEY, 1993; HILL, 1999). Diese Diät besteht aus einer Protein- und einer Kohlenhydratquelle, die der Hund zuvor noch nie bekommen hat (VERLINDEN et al., 2006). Am häufigsten werden Lamm-, Hühnerfleisch, Fisch, Kaninchen, Hirsch, Reis, Kartoffel und Tofu als Futterkomponenten für eine Eliminationsdiät empfohlen (ROUDEBUSH und COWELL, 1992; HARVEY, 1993; DENIS und PARADIS, 1994). Da Rindfleisch, Milchprodukte, Hühnerfleisch, Weizen und Lammfleisch häufige Auslöser einer Allergie beim Hund sind, sollten diese Futtermittel eher nicht Bestandteil einer Eliminationsdiät sein, können aber zur Provokation einer allergischen Reaktion nach der Eliminationsdiät genutzt werden (MUELLER et al., 2016).

Die Vorteile einer selbstgekochten Eliminationsdiät liegen darin, dass sich die Diät auf

diese Weise einfach an die speziellen Bedürfnisse eines Patienten anpassen lässt und die Zusammensetzung anhand der bisherigen Fütterung des Hundes bestimmt werden kann (VERLINDEN et al., 2006). Zudem hat man durch eine selbstgekochte Diät die Kontrolle über alle aufgenommenen Futterbestandteile und kann somit eine Futtermittelallergie ausschließen, wenn keine Besserung durch die Eliminationsdiät erfolgt (HILL, 1999).

Außer den genannten Vorteilen hat eine selbstgekochte Eliminationsdiät auch einige Nachteile. Zunächst sind einige der geeigneten Proteinquellen schwierig zu bekommen und teuer (KENNIS, 2006). Zudem bedeutet das Selbstkochen für den Besitzer, je nach Größe des Hundes, einen großen Zeitaufwand (HILL, 1999). Diese beiden Punkte führen zusammen mit einer Ablehnung der ausgewählten Bestandteile, dem Unvermögen, die Aufnahme anderer Futtermittel zu beschränken oder einer schlechten Kommunikation zwischen Besitzer und Tierarzt zu einer schlechten Compliance der Besitzer. Auch mangelnde Überzeugung des Besitzers, dass eine Futtermittelallergie als Ursache der Symptome in Frage kommt spielt hierbei eine Rolle. Dieser Mangel an Compliance erschwert die Diagnose einer Futtermittelallergie in vielen Fällen (KENNIS, 2006). Der größte Nachteil einer selbst gekochten Eliminationsdiät liegt darin, dass diese Diät in fast allen Fällen nicht alle für den Hund notwendigen Nährstoffe enthält und somit nicht ausgewogen ist (ROUDEBUSH und COWELL, 1992). Für den kurzen Zeitraum der Eliminationsdiät stellt diese Unausgewogenheit bei ausgewachsenen Hunden kein Problem dar. Sollte die Diät aber nach der Eliminationsdiät weiter gefüttert werden, ist eine Supplementierung notwendig (HILL, 1999).

Kommerzielle Diät mit neuer Proteinquelle

Kommerzielle Futtermittel, die eine für den Hund neue Proteinquelle enthalten, werden oft als Futtermittel zur Langzeit-Kontrolle einer Futtermittelallergie empfohlen, da sie als ernährungsphysiologisch adäquat und ausbalanciert gelten (ROUDEBUSH und COWELL, 1992). Sie sind zudem einfach zu bekommen und praktischer als eine selbstgekochte Diät (VERLINDEN et al., 2006). Zur Diagnose einer Futtermittelallergie eignen sie sich jedoch nur bedingt. In einer Studie von Ricci et al. wurden verschiedene Diäten mit ungewöhnlichen Proteinquellen und ein Futter mit hydrolysiertem Protein mit Hilfe von PCR und mikroskopischer Analyse auf nicht-deklarierte Proteinquellen untersucht. Nur zwei Futtermittel enthielten ausschließlich die deklarierten Proteinquellen, zehn enthielten Bestandteile, die nicht auf dem Etikett angegeben waren (RICCI et al., 2013). In einer Studie von Willis-Mahn et al. wurden vier als Soja-frei deklarierte

freiverkäufliche Trockenfutter und sieben nur bei Tierärzten erhältliche Soja-freie Trockenfutter mittels ELISA auf Soja-Antigene getestet. Alle vier freiverkäuflichen Futter enthielten zum Teil hohe Mengen an Soja-Antigen. Von den bei Tierärzten erhältliche Futter waren vier positiv für Soja (WILLIS-MAHN et al., 2014). Kommerzielle Diäten mit einer neuen Proteinquelle können eine selbst-gekochte Diät nicht ersetzen, sie können aber in manchen Fällen, wie bei großen Hunden, bei denen eine selbst-gekochte Diät sehr teuer und aufwendig wäre, bei Besitzern, die nicht dazu bereit sind, selbst zu kochen oder keine Provokation durchführen wollen oder bei Hunden, die gegen mehrere Komponenten allergisch sind, nützlich sein (VERLINDEN et al., 2006). Bevor aber eine Futtermittelallergie aufgrund eines Nicht-Ansprechen auf eine kommerzielle Diät ausgeschlossen wird, sollte zusätzlich eine selbst-gekochte Eliminationsdiät durchgeführt werden (RICCI et al., 2013).

Kommerzielle Diät mit hydrolysiertem Protein

Durch die Hydrolysierung von Proteinen zu kleineren Peptiden und Aminosäuren wird das Molekulargewicht des ursprünglichen Proteins und somit dessen Antigenität und Allergenität reduziert. Die Moleküle sind zu klein für eine Brückenbindung zwischen zwei IgE Molekülen an der Oberfläche von Mastzellen. Dadurch wird die, bei einer Typ 1-Reaktion übliche Degranulation von Mastzellen verhindert (VERLINDEN et al., 2006). Die Hydrolysierung erfolgt durch enzymatische Spaltung der Proteine. Findet die Spaltung innerhalb einer antigenen Peptidsequenz statt, wird diese immunologisch inaktiv. Zudem kommt es durch Zerstörung der umgebenden Aminosäuresequenzen zu Änderungen in der dreidimensionalen Struktur des Peptides, was zu einem Verlust der Antigenität führen kann (CAVE, 2006). Wie hoch das Molekulargewicht eines Allergens sein muss, um eine immunologische Reaktion auszulösen, wurde noch nicht eindeutig festgestellt. Bis jetzt entdeckte Futtermittelallergie-auslösende Allergene bei Hund haben eine Molekularmasse von 20 kDa oder größer (MARTIN et al., 2004; OHMORI et al., 2007). Die unterste Grenze wird in den meisten humanmedizinischen Publikationen bei 10 kDa angegeben (TAYLOR et al., 1987; LEHRER et al., 1996; PUC, 2003). Andere Studien lassen jedoch vermuten, dass die Untergrenze zur Brückenbildung zwischen 3-5 kDa liegt (VAN BEREESTEIJN et al., 1995; VAN HOEYVELD et al., 1998). Auch beim Hund scheint eine Molekularmasse von 4,5 kDa ausreichend zu sein, um eine allergische Reaktion auszulösen (VERLINDEN et al., 2006). Das kleinste Allergie-auslösende Fragment variiert zudem stark zwischen den einzelnen Proteinquellen (CAVE, 2006). Ein tatsächlich nicht-allergenes Futter sollte

nur gereinigte Aminosäuren und kleine Peptide enthalten. Diese Bestandteile sind jedoch sehr teuer, haben eine schlechte Akzeptanz aufgrund ihres bitteren Geschmacks und eine hohe Osmolarität, was zu schlimmen Durchfällen führen kann (CAVE, 2006; VERLINDEN et al., 2006).

Über den diagnostischen Wert einer hydrolysierten Diät ist noch recht wenig bekannt (VERLINDEN et al., 2006). Laut einem Review-Artikel von Olivry et al., in dem elf Studien zu hydrolysierten Diäten ausgewertet wurden, erreichen die im Moment auf dem Markt vorhandenen hydrolysierten Diäten eine Reduktion, aber keine vollständige Elimination der Allergenität (OLIVRY und BIZIKOVA, 2010). In manchen Fällen kommt es sogar zu einer Verschlechterung der Symptomatik durch die Aufnahme von teil-hydrolysiertem Futter (JACKSON et al., 2003). Der noch geringe klinische Vorteil dieser Art von Diät sollte kritisch gegenüber den hohen Kosten und den möglichen Nebenwirkungen abgewogen werden. Zum jetzigen Zeitpunkt empfiehlt es sich, diese Diät nur Hunden zu füttern, bei denen keine Hypersensitivität gegenüber den einzelnen Komponenten angenommen wird (OLIVRY und BIZIKOVA, 2010).

2.5.2.1. Dauer der Eliminationsdiät

Über die Dauer einer Eliminationsdiät für die Diagnose einer Futtermittelallergie gibt es zum jetzigen Zeitpunkt noch keine einheitliche Meinung. Je nach Publikation wurden Empfehlungen von drei bis hin zu zwölf Wochen gegeben (OLIVRY et al., 2015). Vor allem ältere Publikationen geben einen Zeitraum von drei Wochen als ausreichend an (WALTON, 1967; WHITE, 1986; JEFFERS et al., 1991). In einer Studie von Rosser et al. zeigten nur 25% der Hunde ein Ansprechen auf die Eliminationsdiät nach drei Wochen. Die restlichen Hunde zeigten erst nach einer Dauer von sechs bis zehn Wochen eine partielle oder vollständige Besserung (ROSSER, 1993). Laut einer kürzlich publizierten Literaturübersicht von Olivry et al. zeigen 50% der Hunde nach drei Wochen eine deutliche Reduktion der Symptome. Um bei 80% der Hunde eine Verbesserung zu erzielen, sind fünf bis sechs Wochen notwendig. Mit einer Eliminationsdiät über acht Wochen steigt die Sensitivität dieses Diagnoseverfahrens auf über 90%. Fünf Prozent der Hunde benötigten sogar einen Zeitraum von 13 Wochen bis zum Eintritt einer Besserung der Symptome (OLIVRY et al., 2015). Zeigt ein Hund ein Ansprechen auf die Eliminationsdiät, kann eine Provokation durchgeführt werden, auch wenn diese Besserung bereits nach drei Wochen eintritt (VERLINDEN et al., 2006).

2.5.2.2. Interpretation des Ansprechens auf eine Eliminationsdiät

Dermatologische Symptome

Bei Patienten mit dermatologischen Symptomen ist der Juckreiz das wichtigste Symptom zur Evaluierung des Erfolges einer Eliminationsdiät. In den meisten Studien erfolgt die Bewertung des Juckreizes rein subjektiv und es wurden unterschiedliche Grade an Besserung des Juckreizes als Ansprechen auf die Diät gewertet (VERLINDEN et al., 2006). So wurde bei Jeffers et al. eine Reduktion des Juckreizes um 50% als Ansprechen auf die Diät gewertet (JEFFERS et al., 1991), während bei White eine Reduktion des Juckreizes oder anderer Symptome um 80-100% als Erfolg gewertet wurde (WHITE, 1986). Paterson entwickelte eine objektivere Skala zur Bewertung des Juckreizes. Am Ende der Eliminationsdiät befanden sich bei ihr fast alle Hunde auf Stufe drei oder noch niedriger (PATERSON, 1995).

Stufe 1: Der Hund zeigt keinen Juckreiz oder kratzt sich nur so häufig wie ein normaler Hund

Stufe 2: Der Hund kratzt/beißt sich gelegentlich, fühlt sich aber generell wohl

Stufe 3: Der Hund kratzt und beißt sich häufig aber nicht exzessiv

Stufe 4: Der Hund kratzt und beißt sich sehr häufig und fühlt sich scheinbar oft unwohl

Stufe 5: Der Hund kratzt und beißt sich fast konstant und fühlt sich sehr unwohl

Die Interpretation des Ergebnisses einer Eliminationsdiät kann durch verschiedene Ursachen erschwert werden (VERLINDEN et al., 2006). So zeigt sich zum Beispiel ein partielles Ansprechen auf eine Diät bei konkurrierenden Allergien oder auch bei atopischen Hunden, bei denen es aufgrund einer Änderung in der Umwelt zu einer kurzfristigen Besserung der Symptome kommt. Diese Besserung stellt allerdings kein Ansprechen auf die Diät und somit eine Futtermittelallergie als Diagnose dar (HILL, 1999). Um dieses Problem zu umgehen, sollte eine Eliminationsdiät so oft wiederholt werden, bis Tierarzt und Besitzer überzeugt sind, dass eine Futtermittelallergie die Ursache der Symptome ist (VERLINDEN et al., 2006).

Eine weitere Ursache für Fehlinterpretationen stellen Sekundärinfektionen mit Staphylokokken oder Malassezien dar. Diese treten häufig bei Hunden mit einer Futtermittelallergie auf und deren Behandlung erfolgt meist simultan mit einer Eliminationsdiät. Durch die Behandlung dieser Infektionen kann es zu einem schnellen Ansprechen mit

partieller oder vollständiger Reduktion des Juckreizes kommen. Wird die antimikrobielle Therapie abgesetzt, kann es zu einem Wiederaufflammen der Symptome kommen, so dass die Therapie während der gesamten Zeit der Eliminationsdiät und auch der Provokation durchgeführt werden sollte, um eine Fehlinterpretation der Symptome zu vermeiden (HILL, 1999). Eine andere Möglichkeit ist es, die Eliminationsdiät einige Wochen über die antibiotische Therapie hinaus durchzuführen und dann erst mit der Provokation zu beginnen (WHITE, 1986).

Ein ähnliches Problem stellen wiederkehrende Pyodermien aufgrund einer Futtermittelallergie dar. In diesen Fällen tritt der Juckreiz nur aufgrund der Läsionen durch die Erreger auf und verschwindet bei einer antimikrobiellen Therapie vollständig. Die Diagnose dieser nicht-juckenden Form der Futtermittelallergie gestaltet sich als schwierig, besonders, wenn der Zeitraum bis zum Wiederaufflammen der Symptome mehrere Wochen beträgt. In diesem Fall muss der Tierarzt den Zusammenhang zwischen Eliminationsdiät und Rezidiv der Symptome bewerten, wodurch eine Eliminationsdiät oft länger als normal durchgeführt werden muss (HILL, 1999).

Eine gleichzeitige antipruritische Therapie, zum Beispiel mit Glukokortikoiden kann die Beurteilung des Erfolges einer Eliminationsdiät erschweren. Sie sollte deshalb nur zu Beginn der Diät angewendet werden, wenn es durch den Juckreiz zu Selbst-Traumata kommt, und auch dann nur über einen Zeitraum von maximal drei Wochen (HILL, 1999). Nach Absetzen der antipruritischen Therapie sollte die Eliminationsdiät über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen fortgeführt werden, um deren Effekt beurteilen zu können (WHITE, 1986).

Sollte sich durch eine Eliminationsdiät keine Besserung des Juckreizes zeigen sollten andere mögliche Ursachen für den Juckreiz, wie andere oder zusätzliche Allergien oder auch eine falsche Zusammensetzung der Eliminationsdiät als Ursachen bedacht werden (VERLINDEN et al., 2006).

Gastrointestinale Symptome

Eine Besserung gastrointestinaler Symptome während der Eliminationsdiät gilt lediglich als Hinweis, jedoch nicht als Beweis für eine zugrundeliegende Futtermittelallergie (HALL, 2002). Einige gastrointestinale Erkrankungen können sich durch eine Eliminationsdiät bessern. Zu diesen gehören: Futtermittelallergie, Futtermittelintoleranz, bakterielle Überbesiedelung des Dünndarms (small intestine bacterial overgrowth), idiopathische IBD, Lymphangioektasie, Pankreatitis, exokrine Pankreasinsuffizienz, chronische

Gastritis, gastro-ösophagealer Reflux, Magenentleerungsstörungen und portosystemische Shunts (HALL, 2002). Mit Änderung der Proteinquelle ändern sich zusätzlich Faktoren wie die Verdaulichkeit des Futters und der Gehalt an Fetten und Kohlenhydraten, was auch zu einer Verbesserung gastrointestinaler Erkrankungen führen kann (VERLINDEN et al., 2006).

2.5.2.3. Provokation

Nach der Eliminationsdiät sollte eine Provokation mit dem früheren Futter des Hundes durchgeführt werden. Liegt bei dem Hund eine Futtermittelallergie vor, kommt es mit Wiedereinführung des früheren Futters zu klinischen Symptomen wie vor der Eliminationsdiät. Dies bestätigt die Diagnose einer Futtermittelallergie (VERLINDEN et al., 2006). Abhängig von den zugrundeliegenden immunologischen Ursachen der Futtermittelallergie treten erste Symptome schon nach wenigen Stunden bis hin zu drei Tagen nach Wiedereinführung des früheren Futters auf. Wurde die Eliminationsdiät länger als einen Monat gefüttert, kann es bis zum Wiederaufflammen der Symptome auch bis zu sieben Tage dauern (WALTON, 1967; JEFFERS et al., 1991; ROSSER, 1993). Nach White sollte eine Provokation über zwei Wochen durchgeführt werden bevor eine Futtermittelallergie ausgeschlossen wird (WHITE, 1986).

Nach der Provokation mit dem Gesamtfutter sollte eine Provokation mit einzelnen Futterkomponenten des früheren Futters durchgeführt werden, um das auslösende Allergen zu bestimmen (JEFFERS et al., 1996). Hierzu wird zunächst wieder die Eliminationsdiät gefüttert bis es zu einer maximalen Verbesserung der Symptome kommt. Danach wird jeweils eine Futterkomponente zur Eliminationsdiät für ein bis zwei Wochen hinzugefügt (JEFFERS et al., 1996; HILL, 1999). Zeigt der Hund keine Symptome auf die erste Komponente, kann diese durch eine andere Komponente, wieder für ein bis zwei Wochen, ausgetauscht werden. Dies wird so lange wiederholt, bis alle Komponenten des früheren Futters getestet wurden. Treten Symptome bei der Fütterung einer Komponente auf, sollte danach wieder nur die Eliminationsdiät bis zur maximalen Besserung der Symptome gefüttert werden (VERLINDEN et al., 2006). Aufgrund von Compliance-Problemen, wird die Provokation mit dem Gesamtfutter, vor allem aber mit den einzelnen Futterbestandteilen häufig gar nicht oder nur kurzfristig durchgeführt. Hoch motivierte und engagierte Patientenbesitzer sind notwendig, um die Provokation richtig durchführen und relevante Informationen erhalten zu können (HILL, 1999).

2.5.3. Alternative Diagnoseverfahren

Da eine Eliminationsdiät sowohl für den Tierarzt, als auch für den Tierbesitzer und das Tier selbst oft sehr aufwändig ist, wäre ein alternatives Testverfahren für alle Beteiligten ein großer Vorteil (MUELLER und TSOHALIS, 1998). Die letzten Jahre wurden mehrere diagnostische Verfahren entwickelt, die allerdings bisher wenig zuverlässig waren.

2.5.3.1. Messung futtermittelantigen-spezifischer Immunglobuline E

Von vielen Laboren werden Serumtests zur Messung von Antikörpern gegen bestimmte Futtermittel angeboten (ZIMMER et al., 2011). Viele Studien kommen jedoch zu dem Ergebnis, dass antigenspezifische IgE-Tests zur Diagnose von Futtermittelallergien nicht geeignet sind. So evaluierten Mueller und Tsohalis in ihrer Studie einen neuen monoklonalen ELISA zur Messung von IgE-Antikörpern. Acht Hunde mit diagnostizierter Futtermittelallergie sowie eine Kontrollgruppe wurden auf futtermittelantigen-spezifische IgE getestet. Keiner der futtermittelallergischen Hunde zeigte in diesem Test eine positive Reaktion gegen beteiligte Allergene. Es gab lediglich zwei milde Reaktionen in der Kontrollgruppe. Die Sensitivität in dieser Studie lag bei 0%, die Spezifität bei 98% (MUELLER und TSOHALIS, 1998). Eine mögliche Erklärung für das Fehlen antigenspezifischer IgE bei den futtermittelallergischen Hunden ist, dass bei Hunden nicht in allen Fällen eine IgE-mediierte Hypersensitivitätsreaktion vorliegt (MUELLER und TSOHALIS, 1998). In einer Studie von Foster et al. konnten futtermittelantigen-spezifische IgE und IgG Antikörper sowohl bei atopischen Hunden, als auch bei Hunden mit gastrointestinalen Erkrankungen und bei Hunden ohne dermatologische oder gastrointestinale Symptome nachgewiesen werden (FOSTER et al., 2003). Eine Vielzahl von Faktoren kann die antigenspezifische Produktion von IgE beeinflussen. Dazu zählen unter anderem genetische Variationen innerhalb und zwischen verschiedenen Rassen, die Art und Menge des Antigens, sowie die Route, Frequenz und der Intervall dessen Aufnahme (FOSTER et al., 2003). Laut einer Studie von Jackson et al. hat eine Änderung der Futterzusammensetzung einen recht schnellen Effekt auf die Menge an produziertem futtermittelspezifischem IgE. In ihrer Studie erhielten 14 Hunde mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Soja und Mais zunächst eine Eliminationsdiät (73 Tage), dann wurde eine Provokation mit Maisstärke, Mais und Soja durchgeführt und schließlich erhielten sie eine Diät aus hydrolysiertem Sojaprotein und Maisstärke. Nach der Provokation konnten sowohl klinische Unverträglichkeitsreaktionen als auch eine Erhöhung des allergenspezifischen IgEs im Serum beobachtet werden. Die Erhöhung des allergenspezifischen IgEs stimmte jedoch nicht mit dem oral verabreichten

Allergen überein. So zeigten zum Beispiel Hunde nach der Fütterung von Mais einen Anstieg der Mais-spezifischen IgE Konzentration und/oder der Soja-spezifischen IgE Konzentration. Anhand der spezifischen IgE Konzentrationen ließ sich kein Rückschluss auf mögliche klinische Reaktionen ziehen (JACKSON et al., 2003). Eine weitere Studie verglich die Summen futtermittelantigen-spezifischer IgE- und IgG-Konzentrationen vor und nach einer Eliminationsdiät. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede vor und nach der Eliminationsdiät festgestellt werden (ZIMMER et al., 2011). Auch eine neuere Studie von Bethlehem et al. kommt zu dem Schluss, dass futtermittelantigen-spezifische IgE-Test nicht der Diagnose einer Futtermittelallergie dienen (BETHLEHEM et al., 2012).

Eine kürzlich erschienene Publikation überprüfte die Schwankungen von IgE-Messungen zwischen zwei Laboren und ermittelte die Frequenz und das Ausmaß serologischer Reaktionen auf Futtermittel bei Hunden mit Futtermittelallergie, anderen Hauterkrankungen und gesunden Hunden als Maß für den klinischen Nutzen dieser Tests. In dieser Studie konnte keine Übereinstimmung in den Ergebnissen der beiden Labore gefunden werden. Die positiven Reaktionen gegen bestimmte Allergene waren in Labor A 4 – 26-fach höher als in Labor B (HARDY et al., 2014).

2.5.3.2. Messung futtermittelantigenspezifischer IgG

In der Humanmedizin gilt die Messung von allergen-spezifischem IgG nicht als Standarddiagnoseverfahren für Nahrungsmittelallergien (BEYER und TEUBER, 2005). Vielmehr wird angenommen, dass die Produktion von IgG gegen bestimmte Nahrungsmittel physiologisch ist und nur eine Auseinandersetzung mit dem jeweiligen Nahrungsmittel widerspiegelt, so dass IgG auch im Serum gesunder Menschen gefunden wird (BAHNA, 2003). Das Auftreten von IgG bei nicht-allergischen Individuen wurde auch bei Hunden bestätigt. In der Studie von Forster wurden höhere IgG-Konzentrationen gegen Huhn, Ei und Pute bei gesunden Hunden gemessen als bei atopischen Hunden oder Hunden mit gastrointestinalen Erkrankungen. Hunde mit gastrointestinalen Erkrankungen wiesen aber insgesamt höhere futterspezifische IgG-Konzentrationen als die anderen beiden Gruppen auf. Dies könnte mit einer möglichen höheren Antigen-Exposition aufgrund der gesteigerten Permeabilität der Mukosa erklärt werden (FOSTER et al., 2003). In der Studie von Zimmer et al. konnte sowohl bei der Messung des futterspezifischen IgE als auch des IgG kein Unterschied vor und nach einer Eliminationsdiät gefunden werden (ZIMMER et al., 2011). Halliwell hingegen kam in seiner Studie, in der er futterspezifisches IgG bei futtermittelallergischen, umweltallergischen und

gesunden Hunden miteinander verglich, zu dem Ergebnis, dass das IgG gegen Schwein, Soja, Wels und Milch bei futterallergischen Hunden signifikant höher ist als bei atopischen Hunden. Bei zwölf von achtzehn Antigenen war es sogar um ein Vielfaches höher als bei gesunden Hunden. Er kam zu dem Schluss, dass die Bestimmung des futterspezifischen IgG möglicherweise ein besserer Test zur Vorhersage einer Futtermittelunverträglichkeit ist als die Bestimmung von IgE. Allerdings gab es in dieser Studie auch Antigene, die bei gesunden Hunden oder Hunden mit Umweltallergien in höherer Konzentration vorlagen als bei Hunden mit Futterunverträglichkeit (HALLIWELL et al., 2004).

2.5.3.3. Hauttests

Bei Hauttests unterscheidet man Intradermal- oder Intrakutantests, die durch intrakutane Injektion von Antigen und Vernetzung von Antigen-spezifischem IgE an der Oberfläche von Mastzellen die Degranulation dieser Zellen verursachen und damit eine Sofortreaktion identifizieren, von Patchtests, bei denen das Antigen für 48 Stunden auf die Oberfläche aufgebracht wird und die entstehende Entzündung klinisch evaluiert wird.

2.5.3.3.1. Intradermaltest

Jeffers et al. führten einen Intradermaltest bei 13 futtermittelallergischen Hunden mit 17 Futterallergenen durch. Die Sensitivität des Testes lag bei nur 10,3 %, die Spezifität bei 95,6 %. Bei einer positiven Reaktion betrug die Change nur 60%, dass auch wirklich eine Allergie gegen das entsprechende Allergen vorlag. Bei einem negativen Ergebnis lag zu 62,3% keine Allergie vor (JEFFERS et al., 1991). Kunkle et al. führten bei 100 Hunden mit Verdacht auf Futtermittelallergie einen Intradermaltest mit neun Futterextrakten durch. Achtundvierzig der 100 Hunde hatten eine positive Reaktion auf ein oder mehrere der Extrakte. Von diesen 48 Hunden wurde bei 30 Hunden eine Eliminationsdiät durchgeführt. Drei der Hunde zeigten eine Besserung der Symptome unter der Diät und ein Wiederaufflammen bei der anschließenden Provokation. Von den 52 Hunden, die keine positive Reaktion im Intradermaltest zeigten, wurden 35 Hunde einer Eliminationsdiät unterzogen. Unter der Diät erfolgte bei sechs Hunden eine Besserung der Symptome und eine Verschlechterung bei der Provokation (KUNKLE und HORNER, 1992).

Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass sich ein Intradermaltest nicht zur Identifikation eines Futtermittel-allergischen Hundes eignet (JEFFERS et al., 1991; KUNKLE und HORNER, 1992).

2.5.3.3.2. Patch Test

Bisherige Studien zur Diagnostik mittels Patch Tests in der Tiermedizin beschäftigten sich vor allem mit umweltallergischen Hunden (MARSELLA et al., 2005; MARSELLA et al., 2006; OLIVRY et al., 2006). Eine Studie von Bethlehem et al. beschäftigte sich 2012 mit dem Einsatz eines Patch Test zur Diagnose einer Futtermittelallergie. Bei 25 Hunden mit Verdacht auf Futtermittelallergie und elf Kontrollhunden wurde zunächst ein Patch-Test mit sechs Fleischsorten, jeweils roh und gekocht, und drei Arten von Kohlenhydraten durchgeführt. Anschließend wurde eine Eliminationsdiät mit Provokation durchgeführt. Die Sensitivität des Patch Tests lag in dieser Studie bei 96,7%, die Spezifität bei 89%. Zu 63% lag bei einem Hund mit einer positiven Reaktion eine Futtermittelallergie vor. Hatte der Hund eine negative Reaktion auf ein Allergen, hatte er zu 99,3% keine Allergie gegen das entsprechende Allergen. Zur Diagnose einer Futtermittelallergie ist dieser Test nicht geeignet. Die Autoren kamen aber aufgrund des hohen Vorhersagewertes einer negativen Reaktion zu dem Schluss, dass sich der Patch Test dazu eignet, die Komponenten für eine Eliminationsdiät auszuwählen (BETHLEHEM et al., 2012).

2.5.4. Weitere Diagnoseverfahren

Neben den vorgestellten Diagnoseverfahren gibt es noch weitere Verfahren, die aber aufgrund ihrer mangelnden Sensitivität und Spezifität, sowie der aufwändigen Durchführung und mangelnden Erfahrung bei der Interpretation momentan keine klinische Relevanz besitzen. Zu ihnen gehören unter anderem der gastroskopische Futtermittel-Sensitivitäts Test (GUILFORD et al., 1994; VADEN et al., 2000) und die koloskopische Allergenprovokation (ALLENSPACH et al., 2006).

2.6. Management futtermittelallergischer Hunde

Ist die Diagnose einer Futterallergie korrekt gestellt, ist die Prognose für den betroffenen Hund sehr gut, wenn die Therapie vom Besitzer akkurat durchgeführt wird (VERLINDEN et al., 2006; GASCHEN und MERCHANT, 2011). Das Prinzip der Therapie ist dabei einfach: Allergie-auslösende Futtermittel müssen vermieden werden (VERLINDEN et al., 2006). Damit dies gelingt, ist es wichtig eine Provokation mit den einzelnen Futterbestandteilen durchzuführen, um die auslösenden Allergene herauszufinden (JEFFERS et al., 1991). Danach kann sowohl eine selbst-gekochte Diät, als auch eine kommerzielle Diät gefüttert werden. Wichtig dabei ist, dass die Diät ausgewogen ist und der Hund unter der Diät asymptomatisch bleibt. Wird eine selbst-gekochte Diät

verwendet, sollte diese mit Hilfe von Vitaminen und Mineralstoffen, die aus reinen chemischen Substanzen bestehen, supplementiert werden (VERLINDEN et al., 2006). In manchen Fällen ist eine zusätzliche medikamentelle Therapie notwendig. Kortikosteroide können bei unkooperativen Besitzern oder in den seltenen Fällen von multiplen Futtermittelallergien, die die Zusammensetzung einer hypoallergen Diät schwierig machen, von Nöten sein (HALLIWELL, 1992). Antihistaminika können eine Verbesserung bei durch eine Futtermittelallergie ausgelöster Urtikaria erreichen. Bei anderen Symptomen sind sie weniger hilfreich (HALLIWELL, 1992). Liegt eine sekundäre bakterielle Infektion vor, sollte diese mit Hilfe von Antibiotika therapiert werden (VERLINDEN et al., 2006).

Eine Rückkehr der Symptome ist möglich, wenn der Hund gegen eine Futterkomponente seiner neuen Diät eine Allergie entwickelt. Dies geschieht bei manchen Patienten nachdem sie zwei bis drei Jahre die neue Diät gefressen haben. Tritt dieser Fall auf, ist eine erneute Eliminationsdiät mit anschließender Provokation notwendig, um das neue Allergen zu identifizieren (VERLINDEN et al., 2006). Wird das auslösende Futter strikt vermieden, kann es zur Wiederherstellung der oralen Toleranz gegenüber diesem Allergen und zu einer Milderung der Symptome kommen. Dafür sind mehrere Monate bis Jahre notwendig, da dieses Phänomen nur eintreten kann, wenn keine Antikörper und keine Gedächtniszellen (Memory B- und T-Zellen) mehr gegen das entsprechende Allergen vorhanden sind. Immunsuppressive Medikamente können diese Wiederherstellung der oralen Toleranz durch Unterdrückung der Produktion von sekretorischem IgA durch die Mukosa und Störung der Suppressor-Funktion des GALT verhindern. Das Phänomen der natürlichen Hyposensibilisierung scheint beim Hund nur selten aufzutreten. Genaue Daten hierzu sind jedoch nicht bekannt (VERLINDEN et al., 2006).

3. Kreuzreaktionen

Kreuzreaktionen treten immer dann auf, wenn eine Immunantwort gegen ein bestimmtes Antigen auch Reaktionen gegen strukturell ähnliche Antigene hervorruft. Eigentlich stellen Kreuzreaktionen einen Vorteil gegenüber Infektionen dar, im Falle von manchen Immunerkrankungen und Allergien haben sie aber eine negative Auswirkung (BONDS et al., 2008).

Die Antigen-Antikörper-Reaktion basiert auf der räumlichen Komplementarität des Epitops mit dem Idiotop. Epitope bestehen aus Fragmenten von fünf bis sieben Aminosäuren. Sie können linear oder, was häufiger vorkommt, konformativ sein. Das Konzept

der Homologie basiert darauf, dass eine Ähnlichkeit in der Sequenz verschiedener Moleküle durch ihren gemeinsamen Ursprung entsteht. Sie besitzen die gleiche Funktion und die gleiche Faltstruktur. Um dies zu erreichen müssen die Anteile, die für die Stabilität verantwortlich sind konserviert sein, was mit einer Sequenz-Ähnlichkeit von 35% möglich ist. Im Gegensatz dazu sind die äußeren Windungen, die ungeschützt sind und mehr IgE-Epitope enthalten, offener für evolutionäre Veränderungen (GARCIA und LIZASO, 2011).

Die Weltgesundheits-Organisation berichtet in ihren Richtlinien zur Prognose der Allergenität, dass ein Protein als kreuzreaktiv mit anderen Allergenen angesehen werden kann, wenn diese mindestens eine Sequenz-Ähnlichkeit von 35% in einem Fragment von 80 Aminosäuren oder eine komplette Übereinstimmung mit einem Peptid aus sechs bis acht Aminosäuren eines Allergens besitzen (COMMISSION, 2003). Geht man aber davon aus, dass eine Aktivierung von Mastzellen und Basophilen nur möglich ist, wenn die an sie gebundenen IgE mehr als zwei Epitope mit hoher Affinität binden können, dann ist eine Kreuzreaktion zwischen IgE und Effektorzellen unwahrscheinlich, wenn die Sequenz-Ähnlichkeit weniger als 70% beträgt. Wenn es zu einer klinischen Manifestation dieses immunologischen Phänomens kommt äußert es sich in zwei oder mehr Allergien (GARCIA und LIZASO, 2011).

Das Syndrom der Kreuzreaktion wurde zwischen phylogenetisch eng verwandten Spezies beschrieben, wobei eine Kreuzreaktion umso wahrscheinlicher erscheint, je kürzer die taxonomische Distanz zwischen den Spezies ist. Es wurden jedoch auch Kreuzreaktionen zwischen nicht verwandten Arten beschrieben. Hierbei beruht das Phänomen der Kreuzreaktion auf homologen Proteinen, die einer spezifischen Familie von Molekülen angehören. Diese hoch konservierten und weit verbreiteten Proteine werden Panallergene genannt (GARCIA und LIZASO, 2011).

3.1. Humanmedizin

3.1.1. Allergie gegen Milch

Kreuzreaktionen zwischen Milchproteinen unterschiedlicher Säugetierspezies

Allergien gegen Kuhmilch kommen häufig im Säuglings- und frühen Kindesalter vor. Ist es bei diesen Kindern nicht möglich zu stillen, muss eine Alternative zur Kuhmilch gefunden werden. Häufig werden hier Soja-Milchersatz oder extensiv hydrolysierte Kasein- oder Molke-Ersatzprodukte eingesetzt. Diese haben aber den Nachteil, dass sie schlecht schmecken, teuer, nicht ausgewogen und potentiell allergie-auslösend sind.

Von manchen Ärzten wird deshalb Ziegenmilch als Ersatz empfohlen (BUSINCO et al., 2000). Kreuzreaktionen zwischen Milchproteinen von Kuhmilch, Schafs-, Ziegen- und Büffelmilch sind jedoch weit verbreitet (GARCIA und LIZASO, 2011).

Bellioni-Businco et al. zeigten in ihrer Studie, in der sowohl in-vitro als auch in-vivo Tests zur Verträglichkeit von Ziegenmilch bei Kuhmilch-allergischen Kindern durchgeführt wurden, dass 92% der Kinder in einer doppelt-verblindeten placebo-kontrollierten Provokation eine Reaktion auf Ziegenmilch zeigten. Da die Kinder zuvor keinen Kontakt zu Ziegenmilch hatten und auch die Mütter während der Schwangerschaft und der Zeit des Stillens keine Ziegenmilchprodukte zu sich genommen hatten, gehen die Autoren davon aus, dass die Kinder initial eine Sensibilisierung gegenüber Kuhmilchproteinen entwickelten und die Allergie gegen Ziegenmilch durch Kuhmilch-spezifische IgE-Antikörper ausgelöst wurde, die mit Ziegenmilch kreuzreagieren (BELLIONI-BUSINCO et al., 1999). In einer Studie von Restani et al. wurde Serum von Kuhmilch-allergischen Kindern mittels SDS-Page und Immunoblotting auf Reaktionen mit Schaf-, Ziegen-, Büffel-, und Kamelmilch getestet. IgE von Kindern, die auf Kuhmilch allergisch waren konnten die meisten Milchproteine der europäischen Säugetierarten (Schaf, Ziege, Büffel) erkennen und somit eine Reaktion auslösen. Kein Serum zeigte Reaktionen gegen Kamelmilch (RESTANI et al., 1999).

Auch in einer anderen Studie wurde mittels Skin Prick Test nur bei sieben von 38 Kuhmilch-allergischen Kindern eine Reaktion gegen Kamelmilch gezeigt, während 24 positiv auf Ziegenmilch reagierten. Die Autoren empfehlen Kamelmilch als sicherere Alternative zu Ziegenmilch bei allergischen Kindern. Die Toleranz von Kamelmilch sollte allerdings unter kontrollierten Bedingungen individuell getestet werden. (EHLAYEL et al., 2011).

Ebenfalls als wenig allergen gilt die Milch von Eseln (GARCIA und LIZASO, 2011). Eine Studie von Vita et al. vergleicht die Toleranz von Ziegen- und Eselsmilch bei Kindern mit atopischer Dermatitis und Kuhmilch-Allergie. Achtundzwanzig Kinder erhielten sechs Monate lang Ziegen- und danach drei Monate lang Eselsmilch oder umgekehrt. Anschließend wurde eine doppelt verblindete placebo-kontrollierte Provokation durchgeführt. Achtundachtzig Prozent der Kinder tolerierten Eselsmilch und zeigten eine Verbesserung ihrer Symptomatik. Im Gegensatz dazu blieben die Symptome bei Ziegenmilch gleich oder verschlechterten sich sogar und alle Kinder, die zuerst Eselsmilch und dann Ziegenmilch erhielten, zeigten ein Wiederaufflammen der AD. Am Ende der Studie zeigten alle Kinder eine positive Reaktion auf die Provokation mit Ziegenmilch,

obwohl keines der Kinder zuvor Ziegenmilch erhalten hatte. Die Autoren spekulierten, dass die Reaktionen auf das, der Kuhmilch sehr ähnliche Proteinprofil von Ziegenmilch zurückzuführen ist, wohingegen Eselsmilch in der Zusammensetzung mit menschlicher Milch vergleichbar ist (VITA et al., 2007). Auch Stutenmilch wird laut einer Studie von 96% der Kuhmilch-allergischen Kindern toleriert (BUSINCO et al., 2000).

Kreuzreaktionen zwischen Kuhmilch und Fleisch

Eine retrospektive Studie von Mamikoglu, in der mittels ImmunoCap die Menge an spezifischem IgE gemessen wurde, zeigte, dass 16 von 19 Patienten allergisch gegen Milch und von diesen wiederum 14 allergisch gegen Schweine- und Rindfleisch waren. Hierbei war die Korrelation zwischen Kuhmilch und Rindfleisch stärker als zwischen Kuhmilch und Schweinefleisch (MAMIKOGLU, 2005). Reefat et al. analysierten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen Kuhmilch- und Rindfleisch-Allergie bei Erwachsenen. Zehn Prozent der Kuhmilch-allergischen Patienten zeigten klinische Symptome bei der Aufnahme von Rindfleisch, 20% hatten einen positiven Skin Prick Test auf Rindfleisch und 60% Rindfleisch-spezifisches IgE. Die durchschnittliche Kreuzreaktivität zwischen Rindfleisch und Kuhmilch betrug in dieser Studie $31,6 \pm 13,1\%$. Eine Elimination von Rindfleisch aus der Diät von Kuhmilch-allergischen Patienten sollte nach Meinung der Autoren nicht generell, sondern erst nach genauen Untersuchungen stattfinden (REFAAT et al., 2011).

In einer Studie von Martelli et al. zeigten 26 von 28 Kindern (92,9%), die gegen Bovines Serum Albumin allergisch waren, sowohl im Skin Prick Test mit kommerziellen Lösungen und frischer Kuhmilch, als auch im doppelt-verblindeten placebo-kontrollierten Provokationstest positive Reaktionen gegen Kuhmilch. Bei 92,3% der Kinder trat eine Toleranz gegenüber Kuhmilch mit 2,7 Jahren auf. Von diesen Kindern entwickelten 76,9% eine Toleranz gegenüber Rindfleisch bevor die Toleranz gegenüber Milch eintrat, bei drei Kindern trat die Toleranz zur gleichen Zeit ein, bei weiteren drei Kindern trat die Toleranz gegenüber Rindfleisch erst später ein (MARTELLI et al., 2002).

Kreuzreaktionen zwischen Kuhmilch und Soja

Auf Soja basierende Produkte werden vielfach genutzt, um Milchprodukte bei Milch-allergischen Patienten zu ersetzen. In einigen Patienten mit IgE-mediierter Milch-Allergie wurden jedoch Reaktionen auf Soja beobachtet (CANDREVA et al., 2015). In einer japanischen Studie wurden bei 42,9% von 21 Kindern mit Kuhmilchallergie eine Allergie gegen Soja nachgewiesen. Die Prävalenz der Sensibilisierung gegenüber Soja nahm mit dem Alter ab (36,8% im ersten Lebensjahr, 16,4% im zweiten Lebensjahr, 13,7%

im dritten Jahr). Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass auf Sojaprotein basierende Formula, vor allem bei Kleinkindern mit Kuhmilchallergie, nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollen (AHN et al., 2003). In verschiedenen Studien wurden in vivo und in vitro Kreuzreaktionen zwischen den Hauptallergenen von Soja (Gly m 6.0401 sub G4, Gly m 5.0101 sub α , Gly m Bd 30K, Gly m Bd 28K/P28) und bovinem Kasein nachgewiesen (ROZENFELD et al., 2002; SMALDINI et al., 2012; CURCIARELLO et al., 2014; CANDREVA et al., 2015; CANDREVA et al., 2016). Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist jedoch noch nicht bekannt (CANDREVA et al., 2016).

3.1.2. Allergie gegen Eier

Kreuzreaktionen zwischen Eier verschiedener Geflügelarten

Diese Art von KR kommt relativ häufig vor. Die klinischen Auswirkungen sind jedoch noch nicht dokumentiert (GARCIA und LIZASO, 2011). In einer Studie von Langeland wurde mit Hilfe von in-vitro-Tests nachgewiesen, dass sowohl das Eiweiß von Truthuhn-, als auch Enten-, Gänse- und Möweneiern Proteine enthält, die mit den meisten Allergenen im Hühnereiweiß kreuzreagieren. Die Stärke der allergieauslösenden Aktivität variiert je nach Verwandtschaftsgrad zum Huhn. Am stärksten ist sie beim Truthuhn, das zur gleichen Ordnung wie das Huhn zählt, gefolgt von Ente und Gans, die beide der Ordnung Anseriformes angehören. Die geringste Aktivität wurde bei Möweneiern festgestellt, die verwandtschaftlich am weitesten vom Huhn entfernt sind. Einige mit dem Hühnereiweiß kreuzreagierende Proteine wurden auch im Eigelb, im Serum von Hühnern und im Hühnerfleisch nachgewiesen (LANGELAND, 1983). In der Literatur wurde aber auch von einem Fall berichtet, bei dem es zu einer Allergie gegen Enten- und Gänseeiweiß ohne eine Sensibilisierung gegen Hühnereiweiß kam. Das für die Allergie verantwortliche Protein war hier Ovalbumin, aber die antigenetische Determinate des Proteins scheint spezifisch für die Ordnung der Anseriforme zu sein und kommt beim Ovalbumin des Huhns nicht vor (ANIBARRO et al., 2000). Verantwortlich für eine Allergie gegen Hühnereier sind verschiedene Proteine sowohl im Eiweiß als auch im Eigelb. Walsh et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Hühnerei-allergischen Patienten in verschiedene Gruppen eingeteilt werden können und je nach Gruppe gegen bestimmte Proteine allergisch sind. Gruppe eins reagiert gegen Lysozym und Ovalbumin, zwei gegen Ovomucoid, drei gegen Ovomucin und Gruppe vier gegen Ovotransferrin im Eiweiß und Apovitellenins 1 und 6, sowie Phosvitin im Eigelb (WALSH et al., 2005).

Vogel-Ei Syndrom

Dieses Syndrom beschreibt den Zusammenhang zwischen einer primären respiratorischen Sensibilisierung gegenüber inhaliertem Vogel-Serum-Albumin auf Grund einer Exposition gegenüber Exkrementen und Federn von Ziervögeln oder Geflügel und einer Nahrungsmittelallergie gegen Eigelb und Fleisch der gleichen oder einer anderen Vogelspezies (DE MAAT-BLEEKER et al., 1985; QUIRCE et al., 1998). Erwachsene sind bei diesem Syndrom häufiger betroffen als Kinder (WORM et al., 2014). Die molekulare Basis dieses Syndrom beruht auf einer Kreuzreaktion zwischen Vogel-Serum-Albumin und Huhn-Serum-Albumin (α -Levetin), das in Federn, Fleisch und Eigelb nachgewiesen wurde (SZEPFALUSI et al., 1994; QUIRCE et al., 2001; GARCIA und LIZASO, 2011). Alpha-Levetin ist partiell hitzelabil, so dass die Allergenität von Hühnerfleisch und Eigelb durch Erhitzen reduziert werden kann (QUIRCE et al., 2001). Bei den betroffenen Patienten treten in der Regel zunächst respiratorische Symptome auf und dann die Symptome einer Nahrungsmittelallergie. Viele Patienten können die Aufnahme von Eiern tolerieren bis es zu der Sensibilisierung gegenüber inhalierten Allergenen kommt (ANIBARRO BAUSELA et al., 1991).

3.1.3. Allergie gegen Fisch und Schalentiere

Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Fischarten

Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Fischarten beruhen auf einer Allergie gegen Parvalbumin. Dies ist ein Protein des Sarkoplasmas von Muskelzellen und kontrolliert den Kalziumaustausch (PASCUAL et al., 1992; BUGAJSKA-SCHRETTTER et al., 1998). Die klinischen Symptome der Kreuzreaktion variieren in ihrer Wahrscheinlichkeit und Stärke von Fischart zu Fischart. In der Studie von Van Do et al. enthielten Dorsch, Lachs, Seelachs, Hering und Steinbeißer die potentesten kreuzreagierenden Allergene. Heilbutt, Flunder und Makrele zeigten die geringste Allergenität und konnten von einigen Patienten toleriert werden (VAN DO et al., 2005). Auch wenn diagnostische Tests, wie Skin Prick Tests oder die Messung von spezifischem IgE auf eine Sensibilisierung gegenüber einem oder mehreren Fischarten hinweisen, zeigen bis zu 40% der Patienten keine klinische Symptomatik bei der Aufnahme von anderen Fischarten (PASCUAL et al., 1992).

Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Arten von Schalentieren

Als Schalentiere bezeichnet man eine nicht-taxonomische und heterogene Gruppe von wirbellosen Meerestieren, zu denen Krustentiere und Weichtiere zählen. Allergische

Reaktionen gegen diese Gruppe beruhen meist auf Tropomyosin, einem Strukturprotein eukaryotischer Zellen. Tropomyosin wird als Panallergen bezeichnet und kann sowohl über Inhalation als auch über Ingestion eine Sensibilisierung auslösen (SHANTI et al., 1993; GARCIA und LIZASO, 2011). Durch die Allergie gegen Tropomyosin, aber auch gegen andere, zum Teil noch nicht identifizierte Proteine, kommt es zu Kreuzreaktionen zwischen Spezies der gleichen Klasse von Schalentieren, zwischen Krustentieren und Weichtieren und innerhalb und zwischen Krustentieren, Weichtieren, Milben, Insekten und Nematoden (LEUNG et al., 1996; PASCUAL et al., 1997; REESE et al., 1999; AYUSO et al., 2002; VILLALTA et al., 2010). Patienten, die gegen eine Spezies von Krustentieren allergische Reaktionen zeigen, reagieren mit einem Risiko von 75% auch auf eine weitere Spezies (SICHERER, 2001).

3.1.4. Allergie gegen Fleisch

Kreuzreaktionen zwischen Fleisch verwandter Spezies

Allergien gegen Fleisch wurden lange als selten, und vor allem bei Kindern vorkommend angenommen. Verschiedene Studien zeigen aber, dass vor allem Rindfleischallergien häufiger vorkommen als gedacht (RESTANI et al., 2002). Als Hauptallergene in Fleisch gelten Serumalbumine und Immunglobuline. Ayuso et al. identifizierten IgG als Hauptallergen bei Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Fleischarten (AYUSO et al., 2000). Es gibt aber auch Berichte über Allergien gegen Muskelproteine, wie Aktin, Myosin und Tropomyosin (RESTANI et al., 2009). Sowohl bovines Serumalbumin als auch Immunglobuline sind verantwortlich für Kreuzreaktionen zwischen Fleisch sowie Fleisch und Milch verschiedener Säugetierspezies (RESTANI et al., 2002). Die Wahrscheinlichkeit für eine Kreuzreaktion ist relativ hoch, wenn die Tierspezies phylogenetisch ähnlich sind. Patienten, die einer Allergie gegen Rindfleisch haben, können zusätzlich Reaktionen gegen Lammfleisch oder Schweinefleisch zeigen, nicht aber gegen Geflügelfleisch (RESTANI et al., 2009). Ähnlich können Patienten, die eine Allergie gegen Hühnerfleisch haben, Puten- und anderes Geflügelfleisch nicht tolerieren (CAHEN et al., 1998). Restani et al. verglichen in ihrer Studie Serum Albumin von Rindern (BSA), Hühnern, Pferden, Menschen, Schweinen, Kaninchen, Schafen (OSA) und Truthühnern. Monoklonale Antikörper gegen BSA erkannten sowohl BSA als auch OSA mit der gleichen Affinität und banden keine der anderen Serum Albumine. Die prozentuale Sequenzähnlichkeit zwischen BSA und anderen Serum Albuminen korrelierten mit ihrer Fähigkeit zur Bindung spezifischer anti-BSA Antikörper. Dies bestätigt die Annahme, dass Kreuzreaktionen die phylogenetische Verwandtschaft zwischen

Tierspezies spiegeln (RESTANI et al., 2002).

Kreuzreaktionen zwischen Fleisch nicht verwandter Spezies

Im letzten Jahrzehnt wurde immer häufiger von einer neuen Form von Nahrungsmittelallergie mit schweren Reaktionen einige Stunden nach der Aufnahme von rotem Fleisch (Rind, Schwein, Lamm) berichtet. Die allergische Reaktion beruht auf der Bildung von IgE-Antikörpern gegen das Kohlenhydrat-Epitop Galctose-alpha-1,3-galactose (alpha-Gal), das in Fleisch von Säugetieren, nicht aber von höheren Primaten gefunden wurde (COMMINS et al., 2009; APOSTOLOVIC et al., 2016). Commis et al. wiesen in ihrer Studie im Jahr 2011 nach, dass Zeckenbisse von *Amblyomma americanum* mit der Bildung von Antikörpern gegen alpha-Gal in verschiedenen Regionen der USA im Zusammenhang stehen (COMMINS et al., 2011). Hamsten et. al wiesen die Existenz von alpha-Gal im Gastrointestinaltrakt von *Ixodes ricinus* in Nordeuropa mittels Immunhistochemie an Kryosat-Schnitten nach (HAMSTEN et al., 2013). Inzwischen wurde auch von Fällen in Spanien, Schweden, anderen europäischen Ländern und Australien berichtet (NUNEZ et al., 2011; MORISSET et al., 2012; FISCHER et al., 2014; APOSTOLOVIC et al., 2016). Apostolovic et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass die IgE Reaktivität bei Patienten mit einer Reaktion gegen rotes Fleisch stärker gegen rohes oder medium-rohes Fleisch als gegen gebratenes oder gekochtes Fleisch ist. Mittels immunoproteomischen Verfahren konnten 18 Proteine in *Bos taurus* identifiziert werden, die mit dem IgE im Serum allergischer Patienten reagierten. Sieben dieser Proteine wurden von monoklonalen anti-alpha-Gal Antikörpern erkannt und vier dieser sieben Proteine waren stabil gegenüber Hitze (Kreatinkinase M-type, Aspartatamino-transferase, β -Enolase, and α -Enolase). Somit bleibt die Allergenität von rotem Fleisch auch nach der Zubereitung durch Erhitzen erhalten (APOSTOLOVIC et al., 2014).

3.1.4.1. Kreuzreaktionen zwischen Fleisch und Tierschuppen/ -epithel Schweinefleisch-Katzen-Syndrom

Dieses Syndrom kommt nur selten vor und ist charakterisiert durch eine Hypersensitivität gegenüber Katzen-Serumalbumin, welches mit porcinem Serumalbumin aufgrund der antigenetischen Ähnlichkeit kreuzreagiert (ALVAREZ-PEREA et al., 2014). Betroffen sind vor allem junge Erwachsene und in der Regel tritt zunächst eine Sensibilisierung gegenüber Katzenschuppen mit respiratorischen Symptomen auf und erst später kommt es zu teilweise schweren Reaktionen bei der Aufnahme von Schweinefleisch oder dem Umgang mit Produkten vom Schwein (HILGER et al., 1997; ALVAREZ-

PEREA et al., 2014).

Pferdefleisch-Hamsterepithel

Cisteró-Bahíma et al. berichten von einem Fall, bei dem eine Patientin eine Allergie gegen Hamsterepithel und Pferdefleisch zeigte. Mit Hilfe einer RAST konnte eine partielle Kreuzreaktion zwischen diesen Substanzen nachgewiesen werden. Serumalbumin wird als auslösendes Allergen vermutet (CISTERO-BAHIMA et al., 2003).

Weitere Kreuzreaktionen zwischen Fleisch und Epithel

Mamikoglu wertete in seiner Studie IgE-Konzentrationen von 19 Patienten aus. Er ermittelte eine starke Korrelation zwischen Rind- und Schweinefleisch, Rindfleisch und Milch sowie Milch und Schweinefleisch. Zudem zeigten alle Katzen-Allergiker signifikante Reaktionen gegen Milch, Rind- oder Schweinefleisch. Ebenfalls signifikant war die Reaktion zwischen Hundeschuppen und Schweinefleisch (MAMIKOGLU, 2005).

3.1.5. Allergien gegen pflanzliche Lebensmittel

Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Arten von Gemüsen kommen relativ häufig vor. Abhängig von den Essgewohnheiten des Patienten und dem auslösenden Gemüse sind diese Kreuzreaktionen meist klinisch wenig relevant (GARCIA und LIZASO, 2011). In einer Studie von Bernhisel-Broadbent zeigten 69 Kinder einen positiven Skin Prick Test auf mindestens eine Gemüsesorte. Neunundsiebzig Prozent dieser Kinder zeigten in einem serologischen IgE Test Reaktionen gegen mehr als eine Gemüsesorte und 37% zeigten Reaktionen gegen alle sechs Sorten. In einer darauffolgenden doppelt verblindeten placebo-kontrollierten Provokation zeigten nur zwei von 41 Kindern eine positive klinische Reaktion auf mehr als eine Gemüsesorte (BERNHISEL-BROADBENT und SAMPSON, 1989). In einer Studie von Ibáñez et al. waren die am häufigsten gemeinsam auftretenden Reaktionen gegen Linsen und Erbsen (73%) und Linsen und Kichererbsen (69,4%). Reaktionen gegen alle drei Gemüsesorten zeigten 64,3%, während weiße und grüne Bohnen und Soja von Gemüse-allergischen Kindern gut toleriert wurden (SÁNCHEZ et al., 2003). Regionale Ernährungsgewohnheiten und Pollen-Exposition können wahrscheinlich die Epidemiologie von Gemüseallergien beeinflussen (SICHERER, 2001).

Kreuzreaktionen zwischen nichtverwandten pflanzlichen Lebensmitteln – Panallergene

Panallergene gehören zu den sogenannten 'Minor allergens' und sind an vielen allgemeinen Vitalfunktionen im Körper beteiligt. Sie sind somit von der Pflanzenwelt bis hin

zum menschlichen Organismus weit verbreitet. Obwohl sie von unterschiedlichen, nicht verwandten Organismen stammen, üben diese Moleküle die gleichen Funktionen aus und teilen sich daher hochkonservierte Sequenzregionen und dreidimensionale Strukturen. Sie erfüllen somit die Voraussetzungen für eine IgE-Kreuzreaktion. Die wichtigsten Panallergene sind Lipid-Transfer Proteine (LTP), Profiline und PR-10 (pathogenesis-related proteins) (HAUSER et al., 2010). PR-10 findet sich unter anderem in Haselnuss, Apfel, Sellerie, Kirsche, Pfirsich, Karotte und Kartoffel (NUCERA et al., 2015), LTP in Pfirsich, Apfel, Soja, Haselnuss, Weizen und Blattsalat. Profilin in Kiwi, Melone, Kastanie, Banane, Birne und Paprika (NUCERA et al., 2015).

Die meisten, von pflanzlichen Nahrungsmitteln stammenden Profiline, die bis heute charakterisiert wurden, sind bei Kreuzreaktionen in Form des Pollen-Nahrungsmittel-Syndroms beteiligt. Da sie labil gegenüber Hitze und der Magen-Darm-Passage sind, verursachen sie keine gastrointestinalen Symptome. Reaktionen auf rohe Nahrungsmittel beschränken sich auf den Mund- und Rachenraum (HAUSER et al., 2010).

Lipid-Transfer Proteine sind stabile Moleküle, die sich vor allem in der Schale von Früchten finden, so dass geschälte Früchte von sensibilisierten Individuen häufig toleriert werden (FERNANDEZ-RIVAS und CUEVAS, 1999). Systemische Symptome können sowohl beim Verzehr frischer Nahrungsmittel als auch bei verarbeiteten Nahrungsmitteln, wie Bier, Fruchtsaft und Wein auftreten (NUCERA et al., 2015).

Zu der PR-10 Familie gehören die Homologen von Bet v1, dem Hauptallergen der Birke. Die Mehrheit der Patienten, die eine Sensibilisierung gegenüber Birkenpollen erfahren haben berichten von Symptomen nach der Aufnahme einer Vielzahl von Früchten und Gemüse (NUCERA et al., 2015). PR-10 ist sowohl in der Schale als auch im Fruchtfleisch zu finden und viele der Bet v1 Homologe, besonders die Proteine der Familie der Rosaceae, sind extrem labil. Erhitzte Nahrungsmittel können somit von betroffenen Individuen meist gut toleriert werden (RUDESCHKO et al., 1995). Rohe Früchte und Gemüse lösen meist nur Symptome im Sinne des oralen Allergie Syndroms aus (NUCERA et al., 2015).

3.1.6. Pollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie – Das orale Allergiesyndrom (OAS)

Das orale Allergiesyndrom oder Pollen-Nahrungsmittel-Syndrom beschreibt eine Hypersensitivitätsreaktion auf spezifische Nahrungsmittel aufgrund einer vorhergegan-

nen Sensibilisierung gegen pflanzliche Inhalationsallergene. Hinweisend sind orale Reaktionen unmittelbar nach der Aufnahme von rohen Früchten, Nüssen, Gemüse und Gewürzen (PRICE et al., 2015). Ausgelöst wird das OAS durch Kreuzreaktionen zwischen Allergenen in Pollen und in frischen Früchten und Gemüse (VALENTA und KRAFT, 1996). Nicht-pflanzliche Nahrungsmittel, wie Milch, Eier und Meeresfrüchte lösen kein OAS aus. Nur ein kleiner Teil der OAS auslösenden Pflanzen-Allergene sind hitzeresistent, die meisten sind hitzelabil. Da die pflanzlichen Allergene auch durch Verdauungsenzyme zerstört werden, beschränken sich die Symptome auf den Oropharynx, wobei selten auch systemische Reaktionen möglich sind (PRICE et al., 2015).

Ungefähr 20 – 70% der Patienten, die eine Sensibilisierung gegen Pollen entwickelt haben, zeigen OAS nach der Aufnahme von rohen Früchten, Gemüsen, Nüssen und bestimmten Gewürzen (BIRCHER et al., 1994; OSTERBALLE et al., 2005; CZARNECKA-OPERACZ et al., 2008; FLORES et al., 2012).

Die Inzidenz der Sensibilisierung gegenüber pflanzlicher Nahrung ist bei Patienten mit Birkenpollen-Allergie am höchsten (BALLMER-WEBER, 2006). Etwa 50-93% aller Birkenpollenallergiker entwickeln eine Allergie gegen pollenassoziierte allergene Nahrungsmittel (DREBORG, 1988). Zu einer initialen Sensibilisierung kommt es auch häufig durch Pollenallergene von Ambrosien, Beifuß, Gräsern (ANHOEJ et al., 2001) und japanischer Zeder (KONDO et al., 2002).

Birkenpollen-Allergiker zeigen Reaktionen gegen eine Vielzahl pflanzlicher Nahrungsmittel (Tabelle 1). Am häufigsten werden jedoch Reaktionen auf die Familie der Rosaceae (vor allem Äpfel), Nüsse (vor allem Haselnüsse) und Gemüse der Apiaceae-Familie (vor allem Sellerie und Karotte) gezeigt (GARCIA und LIZASO, 2011). Bei Patienten mit Reaktionen auf pflanzliche Nahrungsmittel, bei denen eine Sensibilisierung gegen Birkenpollen vorliegt, ist Bet v 1 das Hauptallergen, dass diese Reaktionen auslöst. Auch Bet v 2 und Bet v 6 werden für Kreuzreaktionen verantwortlich gemacht (HENZGEN et al., 2005; GARCIA und LIZASO, 2011).

Tabelle 1: Homologe Allergene in Birkenpollen und Lebensmitteln, die vollständig sequenziert und als rekombinante Allergene beschrieben sind. Aus (HENZGEN et al., 2005).

Birkenpollenallergen	Lebensmittelallergen
Bet v 1	Api g 1.01 (Selleie) Cor a 1.04 (Haselnuss) Dau c 1.01 (Karotte) Gly m 4 (Soja) Mal d 1 (Apfel) Pru ar 1 (Aprikose) Pru av 1 (Kirsche) Pyr c 1 (Birne)
Bet v 2 (Birkenpollenprofilin)	Ana c 1 (Ananas) Api g 4 (Sellerie) Ara h 5 (Erdnuss) Cor a 2 (Haselnuss) Dau c 1 (Karotte) Gly m 3 (Sojabohne) Lit c 1 (Litschi) Lyc e 1 (Tomate) Mus xp 1 (Banane) Pru av 4 (Kirsche) Pyr c 4 (Birne)
Bet v 6	Pyr c 5 (Birne)

3.1.7. Diagnose und Management

Bewertet man die Sensibilisierung gegen kreuzreagierende Allergene muss eine klinisch relevante Kreuzreaktion von einer Sensibilisierung unterschieden werden (HENZGEN et al., 2005). Eine reine Sensibilisierung ohne klinische Relevanz kommt häufiger vor als eine klinisch relevante Kreuzreaktion mit entsprechenden Symptomen und wird mit Hilfe von Hauttests und/oder Antikörpernachweis diagnostiziert (WUTHRICH und STRAUMANN, 1997; WENSING et al., 2002). Ebenso ist es aber möglich, dass eine Sensibilisierung zum Beispiel gegenüber Pollenallergenen klinisch stumm bleibt und nur die kreuzreagierende Nahrungsmittelallergie klinisch relevant ist (HENZGEN et al., 2005). Ist die Nahrungsmittelallergianamnese nicht eindeutig, muss zur Diagnosesicherung und Differenzierung zwischen einer Sensibilisierung und einer klinisch relevanten Kreuzallergie eine orale Provokation in Form einer doppelt verblindeten placebo-kontrollierten Provokation durchgeführt werden (SKAMSTRUP HANSEN et al., 2001; HENZGEN et al., 2005).

Welche Faktoren für den Übergang einer Sensibilisierung in eine klinisch relevante Kreuzreaktion verantwortlich sind konnte noch nicht geklärt werden (AALBERSE et al., 2001). Auch, wie es bei manchen Patienten zu einem zeitlich versetzten Auftreten von Pollinosis und Nahrungsmittelallergie kommt, ist noch nicht bekannt (HENZGEN et al., 2005).

3.1.7.1. Management der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie

Aufgrund der Tatsache, dass zwischen reiner Sensibilisierung und klinisch relevanter Kreuzreaktion unterschieden werden muss, ist es nicht sinnvoll, dass Patienten mit einer Pollenallergie grundsätzlich auf möglicherweise kreuzreagierende Nahrungsmittel verzichten müssen. Geht die mögliche Kreuzreaktion jedoch mit klinischen Symptomen einher, sollte das auslösende Allergen im Rahmen einer allergologischen Ernährungstherapie vermieden werden (LEPP et al., 2010). Hitzeempfindliche Allergene, wie sie bei baumpollenassoziierten Nahrungsmitteln, wie Stein- und Kernobst vorkommen, stellen hierbei eine Ausnahme dar. Sie können durch ausreichend lange Erhitzung zerstört und so von den betroffenen Patienten ohne Symptome verzehrt werden (JANKIEWICZ et al., 1996).

Zur symptomatischen Therapie bei Notfallsituationen eignen sich je nach Schwere der Symptome Adrenalin, Antihistaminika und Glukokortikoide. Bei bekanntem Auftreten von OAS bei der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel kann vor der Aufnahme prophylaktisch ein Antihistaminikum eingenommen werden (LEPP et al., 2010).

Eine spezifische Immuntherapie hat vor allem bei birkenpollenassoziierten Nahrungsmittelallergien eine Bedeutung (HENZGEN et al., 2005). In einer Studie von Asero et al. zeigten 84% der Patienten einen positiven Effekt der subkutanen spezifischen Immuntherapie mit Birkenpollenextrakt auf assoziierte Nahrungsmittelallergien (ASERO, 1998). Auch in neueren Studien konnte eine partielle Verbesserung von Apfel- und Haselnussallergie durch eine Immuntherapie mit Birkenpollenallergenen belegt werden (BOLHAAR et al., 2004; BUCHER et al., 2004). In einer Studie zur Langzeitwirkung der spezifischen Immuntherapie bei birkenpollenassoziiierter Apfelallergie konnten mehr als 50% der Patienten auch 30 Monate nach Ende der Immuntherapie die Aufnahme von Äpfeln tolerieren (ASERO, 2003). Trotz dieser Ergebnisse wird derzeit eine spezifische Immuntherapie nur bei baumpollenassoziierten Nahrungsmittelallergien in Verbindung mit pollenabhängigen Atembeschwerden empfohlen (LEPP et al., 2010).

3.2. Tiermedizin

In der Tiermedizin gibt es aktuell noch wenig wissenschaftliche Daten, die das Vorkommen von Kreuzreaktionen bestätigen.

Fujimura et al. beschreiben in ihrem Fallbericht einen Hund mit einer Allergie gegen japanische Zeder, der bei Aufnahme von Tomaten Symptome eines OAS zeigt. Mittels Fluoreszenz-ELISA wurden bei ihm spezifische IgE Antikörper gegen japanische Zeder und Tomaten nachgewiesen. Die Allergie gegen Tomaten wurde mit Hilfe einer oralen Provokation bestätigt. Durch den Fluoreszenz-ELISA wurde eine Kreuzreaktion zwischen japanischer Zeder und Tomate bei diesem Hund nachgewiesen. (FUJIMURA et al., 2002)

Martín et al. identifizierten in ihrer Studie die Hauptallergene, die für die Bildung von spezifischem IgE in Rind-, Lammfleisch- und Kuhmilch-allergischen Hunden verantwortlich sind. Zudem vermuten sie aufgrund ihrer Untersuchungen, dass bovines IgG, welches das Hauptallergen in Kuhmilch darstellt, als Quelle für Kreuzreaktionen mit Rindfleisch, und aufgrund der Homologie mit ovinem IgG wahrscheinlich auch mit Lammfleisch dient (MARTIN et al., 2004).

Teuber et al. sensibilisierten elf Hunde subkutan gegen Erdnüsse, Walnüsse oder Paranüsse. Zusätzlich erfolgte eine Sensibilisierung mit Weizen oder Hirse und bei allen Hunden mit Soja. In Hauttests zu unterschiedlichen Zeitpunkten zeigte Erdnuss die größte positive Aktivität, gefolgt von den Baumnüssen, Weizen, Soja und Hirse. Keiner der gegen Erdnüsse sensibilisierten Hund zeigte eine klinische Reaktion auf Walnüsse oder Paranüsse und nur ein Hund, der gegen Walnüsse sensibilisiert wurde, zeigte eine verspätete Reaktion auf Paranüsse. Kreuzreaktionen zwischen Soja und Erd- oder Baumnüssen oder zwischen Erd- und Baumnüssen konnten nicht gezeigt werden (TEUBER et al., 2002).

In einer erst kürzlich erschienenen Studie von Bexley et al. wurde ein IgE-basierender serologischer Assay mit 19 Futtermitteln bei 469 Hunden und eine paarweise Berechnung der Odds Ratio durchgeführt. Zusätzlich wurde ein ELISA durchgeführt, um Kreuzreaktionen zwischen Rind, Lamm und Kuhmilch zu bewerten. Die Ergebnisse der statistischen Analyse zeigten einen stärkeren und häufigeren Zusammenhang zwischen verwandten Futtermitteln (signifikanter Zusammenhang bei 32 von 43 verwandten Allergenpaaren) als zwischen nicht-verwandten Futtermitteln (signifikanter Zusammenhang bei 49 von 128 nicht-verwandten Allergenpaaren). Mittels des Inhibitions-ELISAs

konnte die Präsenz von kreuzreagierenden IgE-bindenden Epitopen in Rind,- Lammfleisch und Kuhmilch bestätigt werden (BEXLEY et al., 2016).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

In dieser Studie wurden Futtermittel-spezifische IgE-Tests von 793 Hunden statistisch ausgewertet.

1.1. Hunde

Von 758 getesteten Hunden ist weder Alter, Rasse, Geschlecht noch der Grund für die Durchführung des IgE-Tests bekannt.

Von 35 der getesteten Hunde ist bekannt, dass sie unter einer Futtermittelallergie leiden. Diese wurde durch eine Eliminationsdiät mit anschließender Provokation diagnostiziert.

1.2. Futtermittelantigen-spezifische IgE-Tests

Die Ergebnisse von 389 IgE-Tests wurden durch LABOKLIN – Labor für klinisch Diagnostik GmbH & Co KG zur Verfügung gestellt. SYNLAB.vet GmbH stellte 369 IgE-Tests zur Verfügung.

35 IgE-Test-Ergebnisse stammen aus vorherigen, an der medizinischen Kleintierklinik der LMU durchgeführten Studien.

1.2.1. Getestete Allergene

Tabelle 2: Überblick über die in den einzelnen Laboren getesteten Allergene.

LABOKLIN (n=389)	SYNLAB (n=369)	Vorhandene Tests 1 (n=28)	Vorhandene Tests 2 (n=7)
Kartoffel	Kartoffel	Kartoffel	Kartoffel
Ei	Ei	Ei	Ei
Weizen	Weizen	Weizen	Weizen
Soja	Soja	Soja	Soja
Mais	Mais	Mais	Mais
Rind	Rindfleisch	Rind	Rind
Lamm	Lammfleisch	Lamm	Lamm
Schwein	Schweinefleisch	Schwein	Schwein
Reis	Reis	Reis	Reis
Ente	Entenfleisch	Ente	Ente
Gerste		Gerste	Gerste
Kuhmilch	Milch	Milch	Kuhmilch
Hafer		Haferflocken	Hafer
Weißfisch	Fisch-Mix	Fisch-Mix	Fisch-Mix
Huhn	Hühnerfleisch	Huhn	Huhn
Truthahn	Putenfleisch	Pute	
Rothirsch		Hirsch	
Kaninchen		Kaninchen	
Lachs	Lachs		
	Pferdefleisch		
		Erbsen	
		Karotte	
		Tomate	
		Seetang	
		Bierhefe	
		Hirse	Hirse

2. Methoden

Die gesammelten IgE-Tests wurden zunächst zusammengefügt und in ein einheitliches Format umgewandelt. Die getesteten Futtermittelantigene wurden in Gruppen nach ihrer phylogenetischen Verwandtschaft eingeteilt. Nach dieser Vorbereitung der Daten erfolgte zunächst eine deskriptive Analyse und schließlich die statistische Auswertung der Daten mittels Odds Ratios, Sensitivitätsanalyse der Odds Ratios und Stichprobentheorie.

2.1. Vorbereitung der Daten

Damit eine statistische Auswertung der Daten möglich war, mussten die Daten zunächst umgewandelt und gruppiert werden.

2.1.1. Umwandeln der Daten

Die von den verschiedenen Laboren zur Verfügung gestellten Daten wurden in eine einheitliche Form gebracht, indem die Ergebnisse entweder als positiv (1) oder negativ (0) gewertet wurden. Hierbei wurden die Ergebnisse, die innerhalb einer der drei als positiv geltenden Reaktionsklassen lagen als positiv gewertet. Alle Ergebnisse, die nicht innerhalb einer Reaktionsklasse lagen wurden grundsätzlich als negativ gewertet.

2.1.2. Zusammenführen der Daten und Bildung von Allergen-Gruppen

Alle gesammelten Daten wurden in einem Excel-Spreadsheet zusammengeführt. Die getesteten Allergene wurden aufgrund phylogenetischer Verwandtschaft in Gruppen eingeteilt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Gruppierung der Allergene hinsichtlich ihrer phylogenetischen Verwandtschaft.

Wieder- käufer	Fisch	Geflügel	Getreide	Gruppenlose Allergene
Rind	Fisch- Mix	Ente	Weizen	Schwein
Lamm	Lachs	Huhn	Gerste	Kaninchen
Hirsch		Pute	Hafer	Kartoffel
Milch		Hühnerei	Reis	Soja
			Mais	

2.2. Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mittels deskriptiver Analyse, Bestimmung der Odds Ratios, Sensitivitätsanalyse der Odds Ratios und der Stichprobentheorie.

2.2.1. Weitergabe der Daten

Die von uns gesammelten Daten wurden in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Institut der LMU München ausgewertet.

Die Ziele der Studie wurden mit Statistikstudenten und deren Betreuern besprochen und mögliche Lösungswege erörtert.

Ziel der statistischen Auswertung:

Mit Hilfe der gesammelten Daten sollte herausgefunden werden, ob positive IgE-Reaktionen gegen bestimmte Kombinationen von Futtermitteln besonders häufig vorkommen und somit ein Hinweis auf das Vorliegen von Kreuzreaktionen oder Kosensibilisierungen besteht. Außerdem sollte statistisch nachgewiesen werden, ob die verwandten Kombinationen signifikant häufiger vorkommen als nicht verwandte Kombinationen.

2.2.2. Deskriptive Analyse

Um einen Überblick über die Datenlage zu bekommen, wurden zunächst die relativen und absoluten Häufigkeiten aller Ausschläge der einzelnen Allergene nach den Gruppen sortiert betrachtet. Die relative Häufigkeit definiert sich hier als prozentualer Anteil der Anzahl der positiven Reaktionen gegen ein Allergen in Bezug auf die Anzahl der auf dieses Allergen getesteten Hunde.

Da für die weitere statistische Untersuchung eine gewisse Stichprobengröße notwendig war, um eine zuverlässige Aussage treffen zu können, wurden in den folgenden Untersuchungen nur Allergene betrachtet, auf die mindestens 30 Hunde getestet wurden. Des Weiteren wurden Allergene ausgeschlossen, gegen die nur sehr wenige positive Reaktionen vorlagen.

2.2.3. Odds Ratios innerhalb und zwischen Allergengruppen

Das Odds Ratio wurde verwendet, um Zusammenhänge zwischen zwei binären Variablen mit einer Maßzahl quantifizieren zu können. Die Maßzahl gibt die Stärke eines Zusammenhanges zwischen zwei dichotomen Merkmalen ($A1$ = Allergen 1 und $A2$ = Allergen 2) an und lässt sich anhand der Kontingenztafeln der Variablen bestimmen.

$$\gamma(A1, \overline{A1} | A2 = 1, A2 = 0) = \frac{\gamma(A1, \overline{A1} | A2 = 1)}{\gamma(A1, \overline{A1} | A2 = 0)} = \frac{\frac{\rho(A1 = 1 | A2 = 1)}{\rho(A1 = 0 | A2 = 1)}}{\frac{\rho(A1 = 1 | A2 = 0)}{\rho(A1 = 0 | A2 = 0)}}$$

Formel 1: Berechnung des Odds Ratio-Koeffizienten.

Somit geben die Odds Ratios das Verhältnis zwischen den Chancen $\gamma(A1, \overline{A1} | A2 = 1)$ und $\gamma(A1, \overline{A1} | A2 = 0)$ an. Diese Chancen beschreiben das Verhältnis zwischen dem Auftreten $A1=1$ (IgE gegen Allergen 1) und $A1=0$ (kein IgE gegen Allergen 1), wobei einmal die Subpopulation mit $A2=1$ (IgE gegen Allergen 2) und $A2=0$ (kein IgE gegen Allergen 2) betrachtet wird.

Bei der Interpretation der Ergebnisse wird zwischen drei verschiedenen Lagen des Odds-Ratio-Koeffizienten (Formel 1) unterschieden:

$\gamma(A1 | A2) = \gamma(A1, \overline{A1} | A2 = 1, A2 = 0) = 1$: Es wird von einer Chancengleichheit ausgegangen, da das Verhältnis zwischen $A1=1$ und $A1=0$ in beiden Subpopulationen gleich ist. Somit hätte $A2$ keinen Einfluss auf $A1$. Die Chance, Antikörper gegen Allergen 2 zu bilden würde sich nicht verändern, falls bereits Antikörper gegen Allergen 1 gebildet wurden.

$\gamma(A1 | A2) = \gamma(A1, \overline{A1} | A2 = 1, A2 = 0) < 1$: Es wird von einem negativen Zusammenhang ausgegangen. Die Chancen für $A1$ in der Subpopulation mit $A2=1$ ist $\gamma(A1 | A2)$ mal niedriger als in der Subpopulation mit $A2=0$. Die Chance gegen Allergen 2 Antikörper zu bilden verringert sich, falls man Antikörper gegen Allergen 1 bildet.

$\gamma(A1|A2) = \gamma(A1, \overline{A1} | A2 = 1, A2 = 0) > 1$: In diesem Fall ist die Chance auf A1 in der Subpopulation A2=1 $\gamma(A1|A2)$ mal höher als A2=0. Die Chance auf Allergen 2 Antikörper zu bilden ist $\gamma(A1|A2)$ mal höher, falls man gegen Allergen 1 bereits Antikörper gebildet hat.

2.2.4. Sensitivitätsanalyse der Odds Ratios durch das additive Modell

Es soll die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass eine bestimmte Allergie A auftritt, in Bezug auf das Auftreten einer Allergie B nach der Allergieanfälligkeit bereinigt werden.

Die Allergieanfälligkeit wurde definiert, als die relative Häufigkeit jedes einzelnen Hundes auf ein Allergen zu reagieren. Hierbei spielt die Reaktionsklasse keine Rolle und es wurden nur Allergene verwendet, die bei allen Hunden getestet wurden.

Zunächst wurde das arithmetische Mittel der Allergieanfälligkeit berechnet. Es lag in der Stichprobe bei 11,44%. In einer ersten Sensitivitätsanalyse wurden alle Hunde mit einer sehr hohen Allergieanfälligkeit ausgeschlossen und nur Daten verwendet, bei denen die Allergieanfälligkeit unter dem 80%-Quantil lagen. Hierbei waren aber alle Hunde ohne Antikörperreaktion weiterhin inkludiert. Aus diesem Grund wurde eine weitere Analyse durchgeführt, bei der nur 15% der Daten unter- und oberhalb des arithmetischen Mittels eingeschlossen wurden.

Um nun die Korrektur der Odds Ratio vornehmen zu können, muss das binäre Merkmal Allergie A in einem Modell durch das binäre Merkmal Allergie B und die Allergieanfälligkeit erklärt werden. Da die Zielvariable Antigen A binär ist, wird ein logistisches Regressionsmodell verwendet.

Die nach der Allergieanfälligkeit bereinigten Odds Ratio lassen sich wie folgt darstellen:

$$\begin{aligned} \gamma(A1, \overline{A1} | A2 = 1, A2 = 0) &= \frac{\exp(\gamma(A1, \overline{A1} | A2 = 1))}{\exp(\gamma(A1, \overline{A1} | A2 = 0))} \\ &= \frac{\exp(\beta_0 + \beta_{A2} + f_{Rel(x_{Rel,i})})}{\exp(\beta_0 + f_{Rel(x_{Rel,i})})} = \exp(\beta_{A2}) \end{aligned}$$

Formel 2: Berechnung der nach der Allergieanfälligkeit bereinigten Odds Ratio.

Die Herleitung von Formel 2 findet sich im Anhang.

Die auf diese Weise bereinigten Odds Ratio wurden mit Hilfe des Statistik-Computerprogrammes R berechnet.

2.2.5. Anzahl Reaktionen zwischen verwandten und nicht-verwandten Allergenpaaren

Anhand der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Odds Ratios wurde die Teilmenge der Reaktionen zwischen verwandten sowie nicht-verwandten Allergenpaaren bestimmt. Hierzu wurden die positiven Reaktionen innerhalb der Allergengruppen ermittelt und im Verhältnis zu der Gesamtzahl an Reaktionen (positiv und negativ) innerhalb der Gruppen gesetzt. Nach dem gleichen Verfahren wurde die Anzahl an Reaktionen zwischen nicht-verwandten Allergenen bestimmt.

2.2.6. Stichprobentheorie

Um Aussagen über den gegebenen Datensatz hinaus treffen zu können wurde eine stichprobentheoretische Analyse durchgeführt. Hierbei wurde die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von gleichzeitig positiven Reaktionen gegen zwei Allergene in der Grundgesamtheit aller Hunde geschätzt. Hierfür wurde der einfache Anteilsschätzer $\hat{P}_{A1,A2}$ verwendet.

$$\hat{P}_{A1,A2} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i, \quad y_i = \begin{cases} 1, & \text{falls } A1 = A2 = 1 \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}$$

Dabei bedeutet $A1=A2=1$, dass bei einem Hund für Allergen A1 und Allergen A2 eine erhöhte Antikörper-Konzentration gemessen wurde. Hierbei bezieht sich n auf die Anzahl der in der Studie betrachteten Hunde.

IV. ERGEBNISSE

1. Deskriptive Analyse

1.1. Relative und absolute Ausschläge

Wie in den Abbildungen zu erkennen traten bei einem Teil der Wiederkäuer-Allergene (Abbildung 5) und der gruppenlosen Allergene (Abbildung 7) relativ häufig positive Reaktionen auf. Relativ wenige Antikörperreaktionen wurde in der Fisch-Gruppe (Abbildung 4) und bei einigen der Getreide-Allergene (Abbildung 6) beobachtet.

Im Vergleich der relativen (Abbildung 2) mit der absoluten Häufigkeit (Abbildung 3) konnte festgestellt werden, dass diese nicht immer proportional verlaufen. Das Allergen Tomate zeigte demzufolge einen relativen Anteil von 43%, es konnten aber nur 12 positive Reaktionen festgestellt werden. Ähnlich Ergebnisse fanden sich für die Allergene Karotte und Erbse.

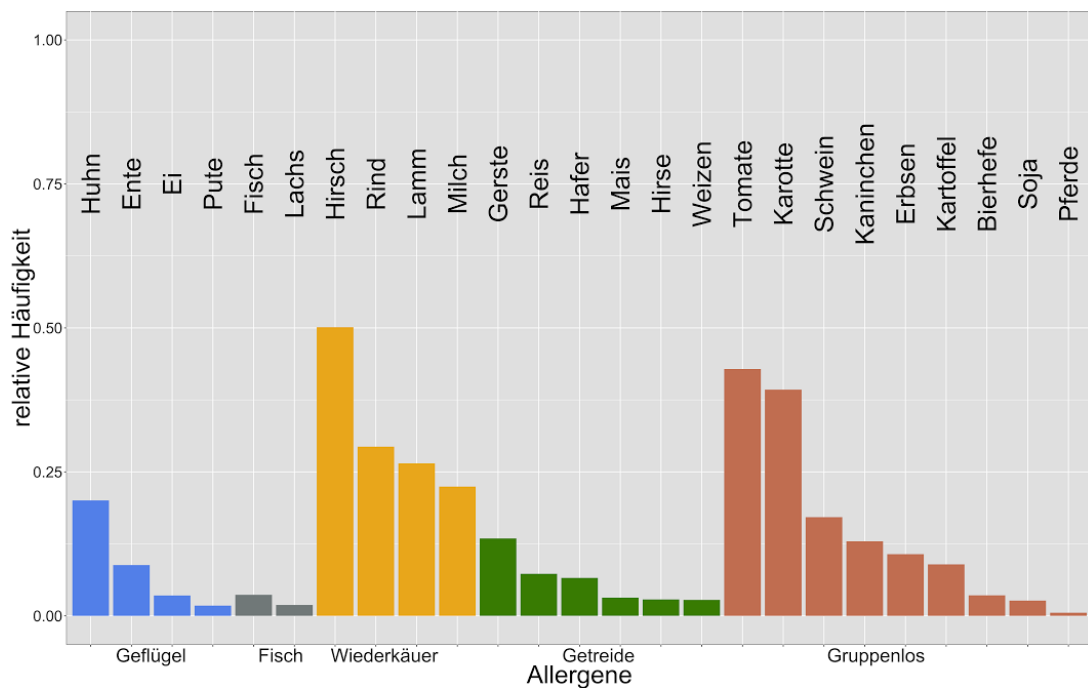


Abbildung 2: Übersicht der relativen Häufigkeiten aller positiven Ausschläge bezüglich der getesteten Allergene

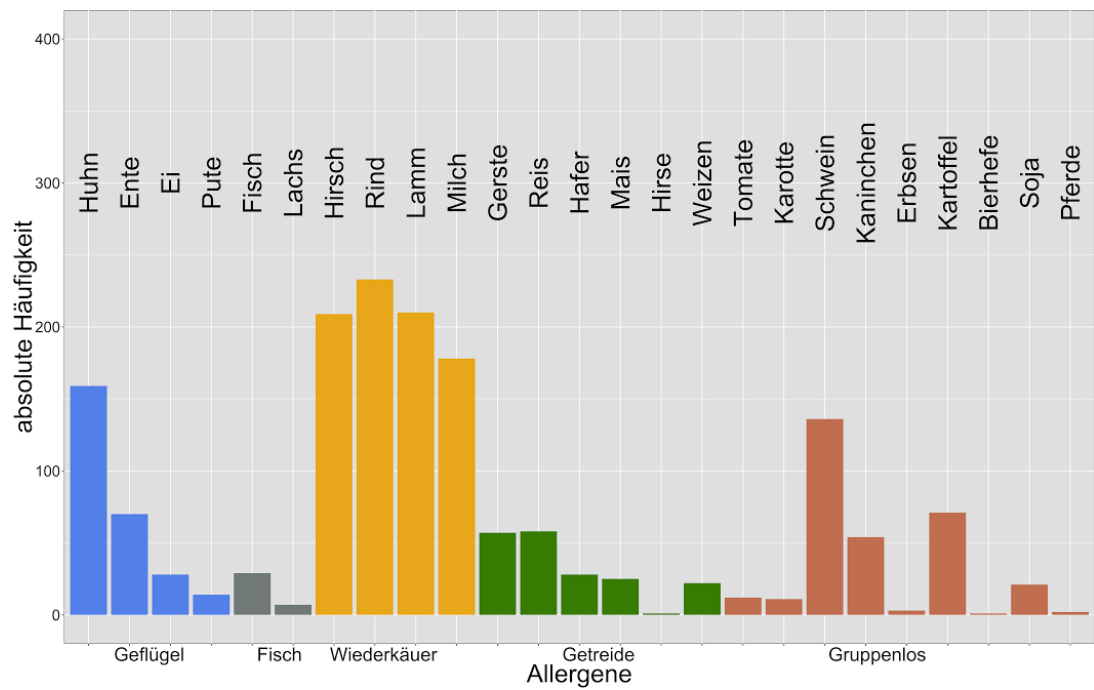


Abbildung 3: Übersicht der absoluten Häufigkeiten aller positiven Ausschläge bezüglich der getesteten Allergene.

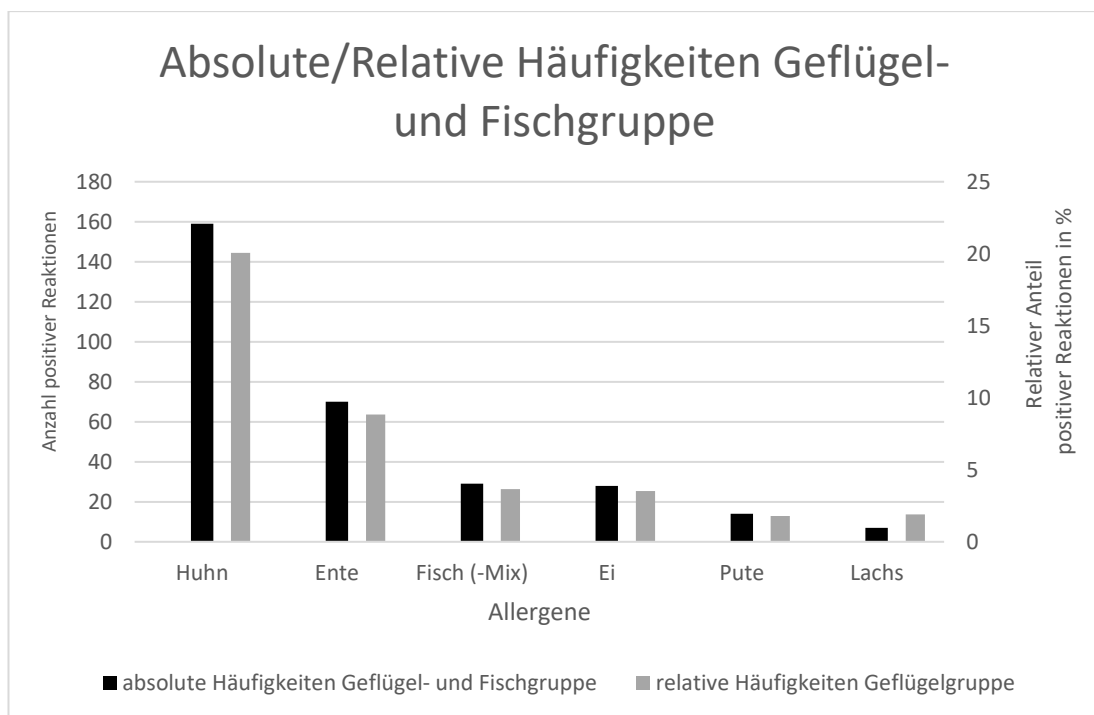


Abbildung 4: Absolute und relative Häufigkeiten positiver Reaktionen gegen Geflügel- und Fischallergene.

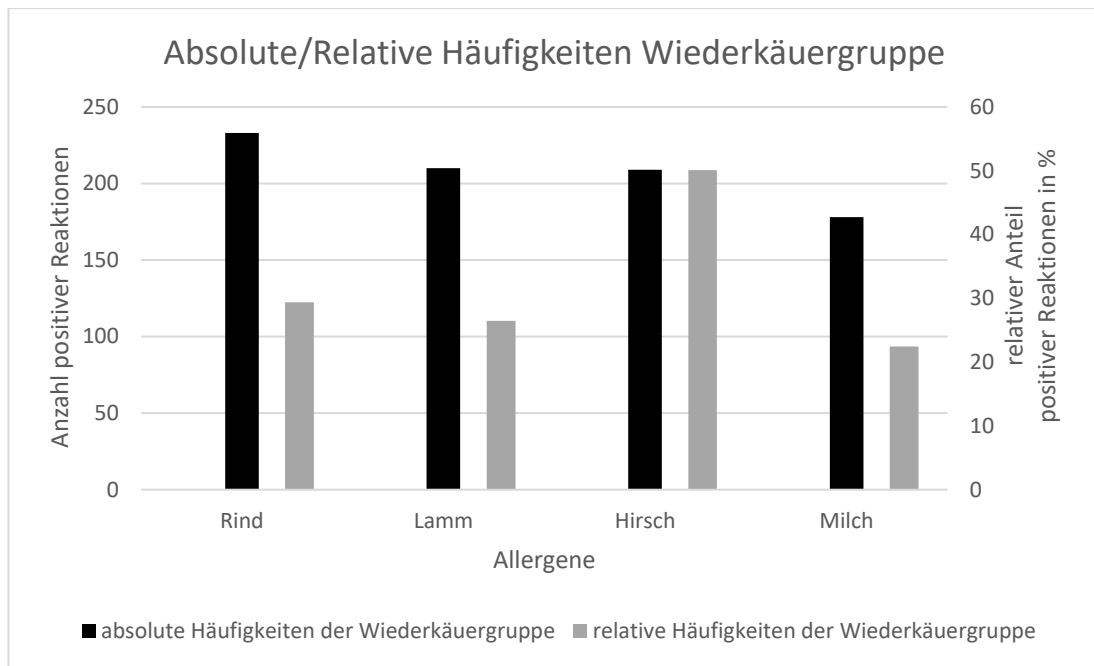


Abbildung 5: Absolute und relative Häufigkeiten positiver Reaktionen gegen die Allergene der Wiederkäuergruppe.

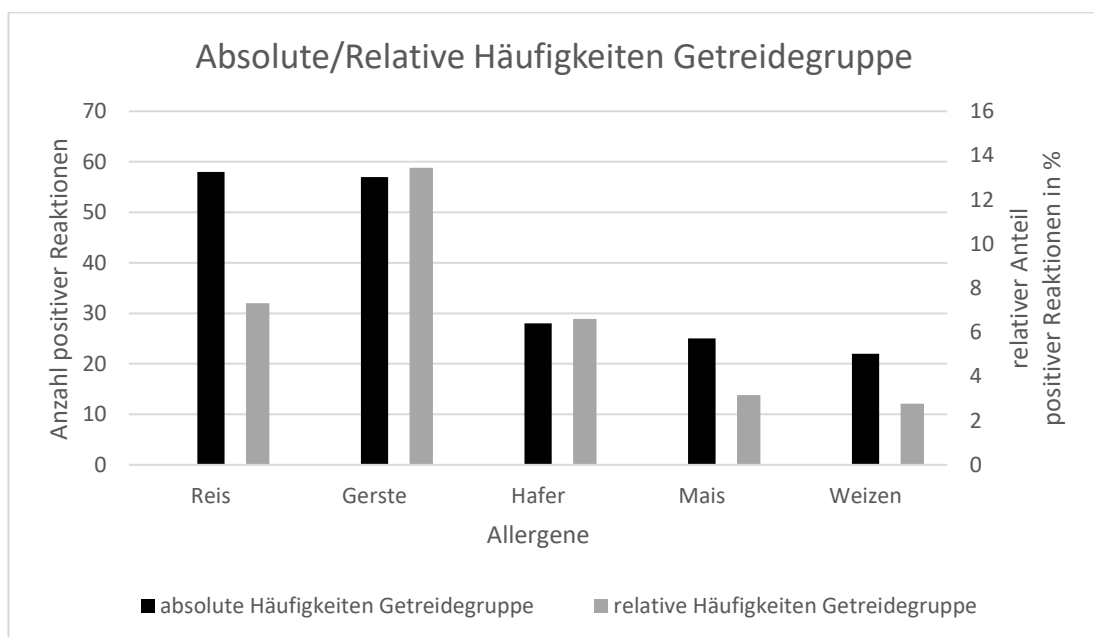


Abbildung 6: Absolute und relative Häufigkeiten positiver Reaktionen gegen die Allergene der Getreidegruppe.

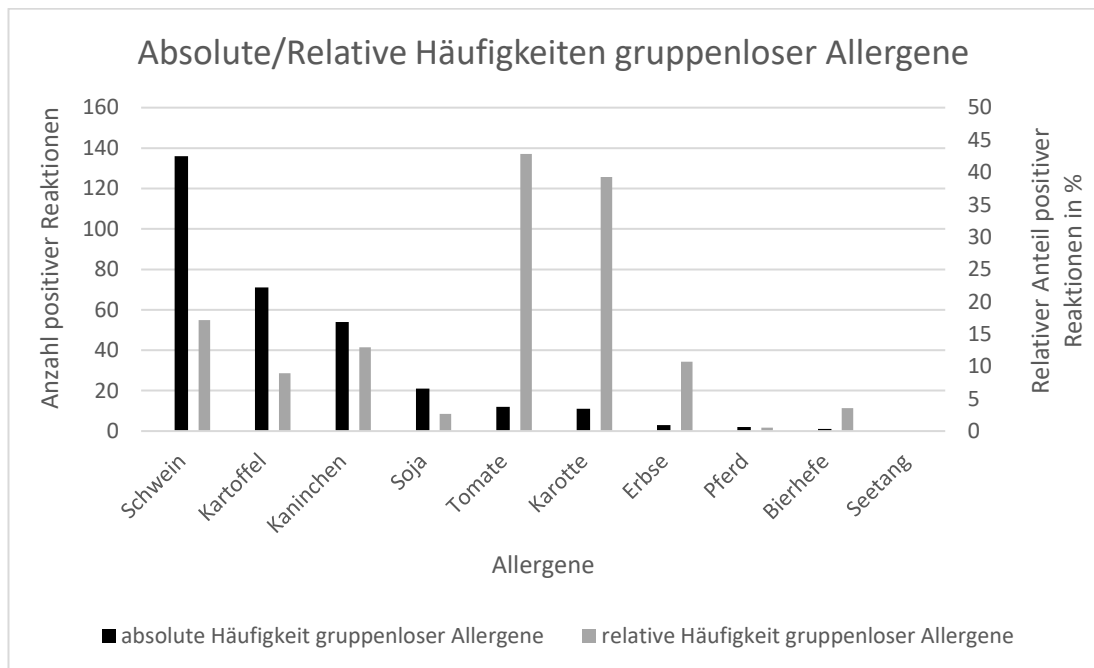


Abbildung 7: Absolute und relative Häufigkeiten positiver Reaktionen gegen die gruppenlosen Allergene.

1.2. Ausschluss Allergene

Aufgrund der Ergebnisse der absoluten und relativen Ausschläge wurden alle Allergene von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen, von denen weniger als 30 Tests zur Verfügung standen oder die weniger als 2% bzw. 14 positive Reaktionen zeigten. Demzufolge wurden alle grau hinterlegten Allergene in Tabelle 4 in den weiteren Untersuchungen nicht mehr betrachtet.

Tabelle 4: Allergenanalyse. Die grau hinterlegten Allergene wurden aus den weiteren Analysen ausgeschlossen.

Allergene	Anzahl Tests	Anzahl Reaktionen	Relativer Anteil in %
Seetang	28	0	0
Hirse	35	1	2,86
Bierhefe	28	1	3,57
Pferd	369	2	0,54
Erbsen	28	3	10,71
Lachs	369	7	1,9
Karotte	28	11	39,29
Tomate	28	12	42,86
Pute	786	14	1,78
Soja	793	21	2,65
Weizen	793	22	2,77
Mais	792	25	3,16
Ei	793	28	3,53
Hafer	424	28	6,6
Fisch	793	29	3,66
Kaninchen	417	54	12,95
Gerste	424	57	13,44
Reis	793	58	7,31
Ente	793	70	8,83
Kartoffel	793	71	8,95
Schwein	793	136	17,15
Huhn	793	159	20,05
Milch	793	178	22,45
Hirsch	417	209	50,12
Lamm	793	210	26,48
Rind	793	233	29,38

2. Odds Ratios

Die Ergebnisse der Odds Ratios sind in einer Heatmap (Abbildung 8) dargestellt. Die Farbe indiziert hierbei die Stärke des Zusammenhangs. Gelbe Werte haben einen niedrigen Zusammenhang, orange einen mittelstarken, rote einen starken Zusammenhang.

Wie in Abbildung 8 zu sehen, sind alle Odds Ratios größer als eins. Somit nimmt bei allen Allergen-Paaren die Chance Antikörper gegen Allergen 2 zu bilden zu, wenn bereits Antikörper gegen Allergen 1 gebildet wurden.

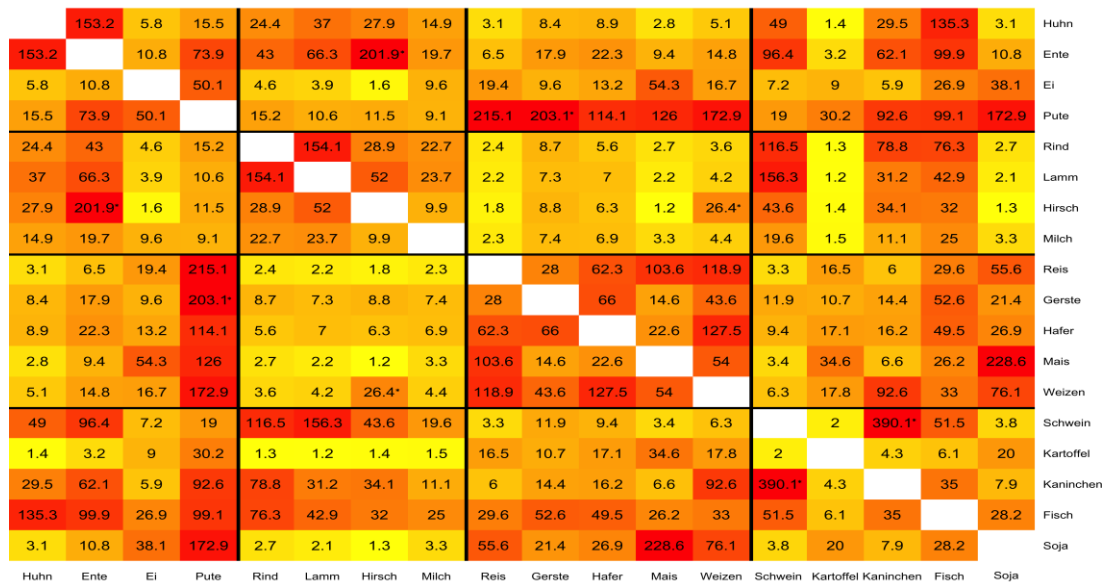


Abbildung 8: Heatmap basierend auf den Ergebnissen der Odds Ratios. Die mit * gekennzeichneten Werte können falsch hoch sein. Da für einige Allergenkombinationen keine positiven IgE-Tests beobachtet wurden, entsteht eine Null in der off-Diagonalen der Odds Ratio-Gleichung. Um trotzdem einen Odds Ratio-Wert kalkulieren zu können, wurde die Null durch eine sehr kleine Zahl ersetzt. Dies kann zu falsch hohen Werten führen.

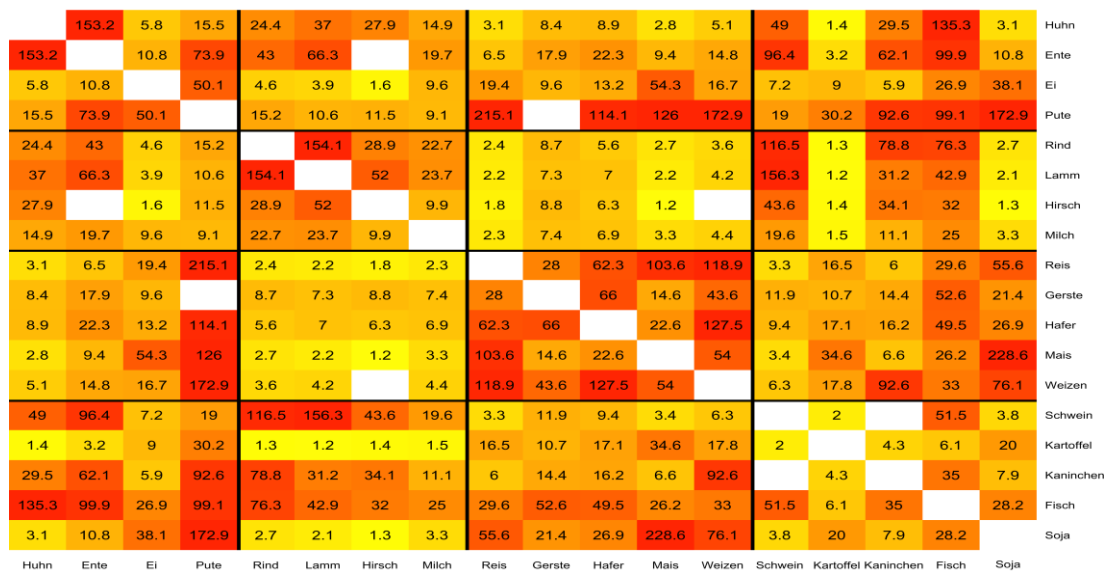


Abbildung 9: Bereinigte Heatmap der Odds Ratios. Mögliche falsch hohe Werte wurden entfernt.

2.1. Ergebnisse innerhalb der Allergen-Gruppen (verwandte Allergen-Paare)

Innerhalb der Wiederkäuer-Gruppe können konstant hohe Werte beobachtet werden. Der niedrigste Zusammenhang in der Wiederkäuer-Gruppe besteht zwischen den Allergenen Milch und Hirsch, der höchste Wert zwischen Rind und Lamm. Falls ein Hund Antikörper gegen das Allergen Rind bildet, steigt die Chance auf das 154-fache, auch Antikörper gegen das Allergen Lamm zu bilden.

Die Getreide-Gruppe weißt konstant hohe Werte untereinander auf und zeigt generell die meisten hohen Werte innerhalb einer Allergen-Gruppe.

Innerhalb der Geflügel-Gruppe zeigen sich die höchsten Werte für die Allergen-Paare Ente-Huhn und Ente-Pute. Der niedrigste Wert besteht zwischen Huhn und Ei.

2.2. Ergebnisse zwischen den Allergen-Gruppen (nicht-verwandte Allergen-Paare)

Der höchste Wert innerhalb der Odds Ratios wurde zwischen den Allergenen Soja und Mais gemessen. Den Werten zufolge ist die Chance Antikörper gegen eines der Allergene zu bilden 228,6-mal höher, wenn bereits Antikörper gegen das andere Allergen gebildet wurden. Auch andere Kombinationen zwischen Soja und Getreide-Allergenen zeigen einen starken Zusammenhang. Zusätzlich zeigte Soja einen starken Zusammenhang mit dem Allergen Pute.

Die Geflügel-Gruppe, exklusive dem Allergen Ei, zeigt generell einen starken Zusammenhang mit den Allergenen Schwein, Fisch und Kaninchen. Das Allergen Pute zeigte zusätzlich mit allen Getreide-Allergenen einen signifikant hohen Zusammenhang.

Hohe Werte werden für die Allergen-Kombinationen Rind-Schwein und Lamm-Schwein erreicht. Zudem zeigt das Allergen Rind einen starken Zusammenhang mit den Allergenen Kaninchen und Fisch, das Allergen Lamm hingegen mit Ente.

Ein starker Zusammenhang kann außerdem zwischen Ei und Mais, und Weizen und Kaninchen gezeigt werden.

Zwischen den Wiederkäuer-Allergenen und Getreide-Allergenen treten nur geringe Zusammenhänge auf. Ein Großteil der Werte befindet sich zwischen 1 und 7,5.

Die Allergen-Paare Pute-Gerste, Ente-Hirsch, Hirsch-Weizen und Schwein-Kaninchen fielen aufgrund möglicherweise falsch hoher Werte aus der Auswertung (Abbildung 9).

3. Sensitivitätsanalyse der Odds Ratios durch das additive Modell

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden, wie auch die Odds Ratios, mit Hilfe einer Heatmap (Abbildung 10) dargestellt.

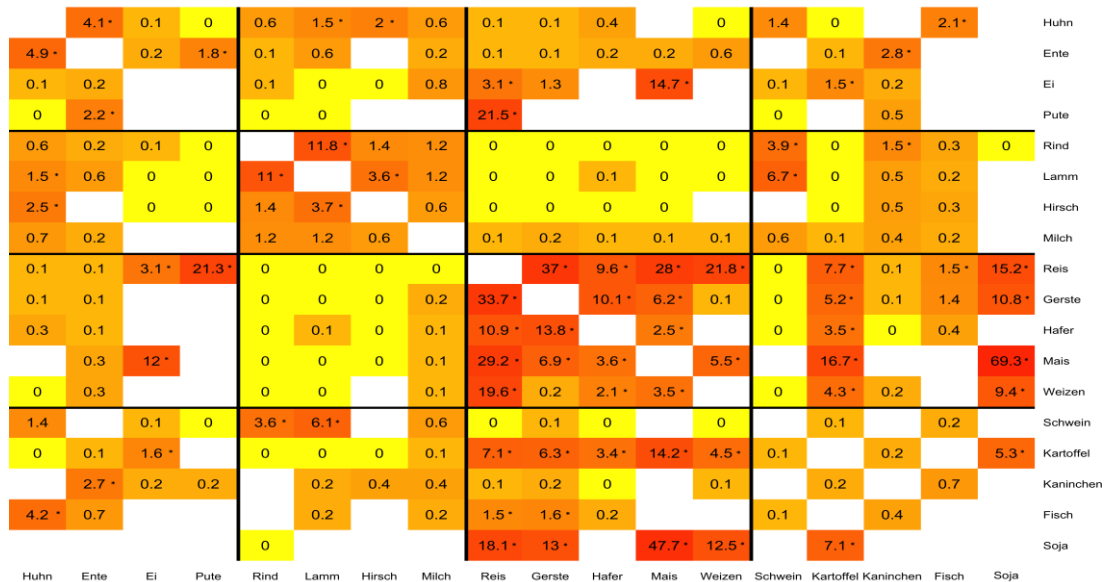


Abbildung 10: Heatmap zur Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Odds Ratios. Signifikante Reaktionen sind mit * gekennzeichnet.

In der Heatmap zeigt sich, dass nun die meisten Odds Ratios nicht größer als Null sind.

Die Getreide-Gruppe tritt hervor, da hier die Werte konstant hoch bleiben. Nur die Kombination Weizen-Gerste ist sehr niedrig.

In der Wiederkäuergruppe sind nur noch die Kombinationen Rind-Lamm und Lamm-Hirsch signifikant größer als Eins. Somit scheinen die meisten Zusammenhänge bei den Odds Ratios durch die Allergieanfälligkeit erklärbar zu sein.

Allgemein betrachtet, sind die bereinigten Odds Ratios innerhalb der Gruppen relativ hoch im Vergleich zu den Kombinationen zwischen den Gruppen.

Zwischen den Gruppen zeigen sich bei den Geflügel- und Getreidegruppen und zwischen Lamm- Schwein und Rind-Schwein Zusammenhänge größer als 1. Zudem zeigen sich hohe Werte für die Kombinationen aus Karoffel mit der Getreide-Gruppe und Soja mit der Getreide-Gruppe.

Leere Felder in der Heatmap ergeben sich durch eine Nicht-Konvergenz der Schätzer der logistischen Regressionsmodelle, die den Allergenkombinationen zugrunde liegen. Bei der expliziten Schätzung der β -Koeffizienten in logistischen Modellen wird der sogenannte Fisher-Algorithmus verwendet. Dieser ist in bestimmten Schleifen aufgebaut und nach jedem Durchlauf werden Schätzer berechnet. Ist die Veränderung der Schätzer von Schleife zu Schleife nur noch gering, wird der Algorithmus beendet und durch die Konvergenz der Schätzer ergibt sich der, in der Heatmap dargestellte Wert für die Sensitivitätsanalyse. Tritt keine Konvergenz auf, lassen sich die Schätzer nicht bestimmen. Dies geschieht beispielsweise, wenn eine Kombination von Allergenen nur sehr selten beobachtet wurde und die Datenlage somit nicht ausreichend ist.

4. Anzahl Reaktionen zwischen verwandten und nicht-verwandten Allergenpaaren

Unter den verwandten Allergenpaaren wurden 16 positive Reaktionen innerhalb 32 Gesamtreaktionen ermittelt. Dies entspricht 50% positive Reaktionen.

Bei den nicht-verwandten Reaktionen wurden 24 positive Reaktionen bei 121 Gesamtreaktionen bestimmt und somit 19,83% positive Reaktionen.

5. Stichprobentheorie

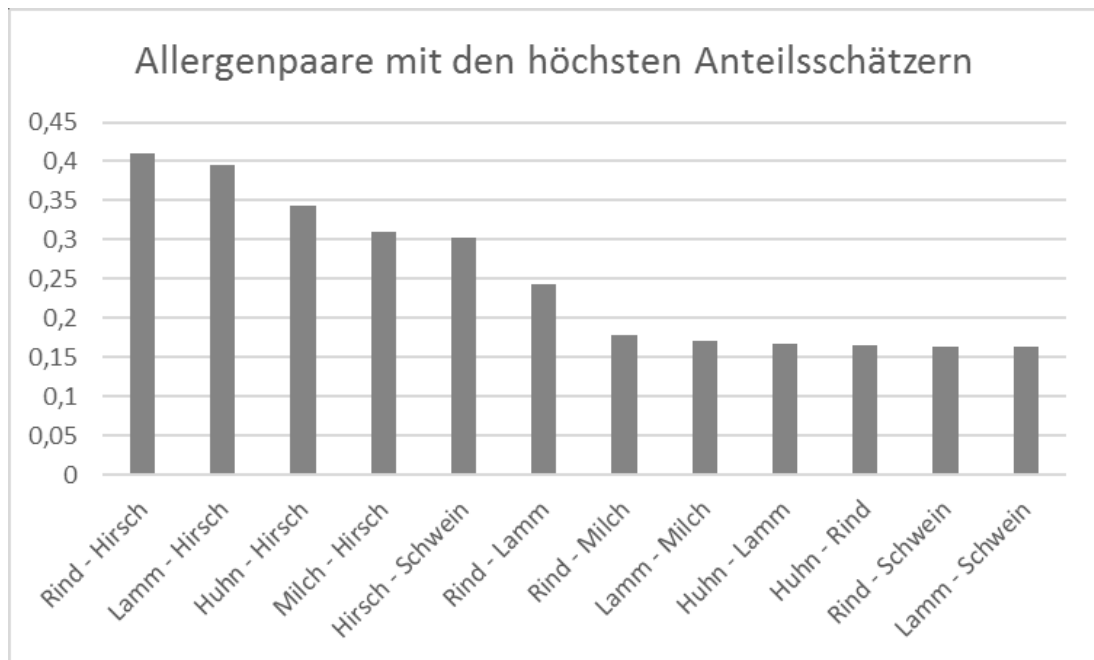


Abbildung 11: Allergenpaare mit den höchsten Anteilsschätzern.

Die höchsten Anteilsschätzer konnten in der Gruppe der Wiederkäuer nachgewiesen werden. Besonders die Kombinationen zwischen Hirsch und den anderen Wiederkäuerarten zeigen eine hohe Wahrscheinlichkeit gemeinsam aufzutreten. Unter den nicht-verwandten Allergenen zeigten die Allergenpaare bestehend aus Wiederkäuer und Schwein (Hirsch-Schwein, Rind-Schwein, Lamm-Schwein) sowie Kombinationen zwischen Wiederkäuer und Geflügel (Huhn-Hirsch, Huhn-Lamm, Huhn-Rind) die höchsten Werte.

V. DISKUSSION

1. IgE-Tests

IgE-Tests haben in der Tiermedizin im Gegensatz zur Humanmedizin nur eine geringe bzw. keine Aussagekraft bei der Diagnose von Futtermittelallergie. Mueller et al. evaluierten einen monoklonalen ELISA zur Messung von IgE-Antikörpern und wiesen eine Sensitivität von 0% und eine Spezifität von 98% nach (MUELLER und TSOHALIS, 1998). Hardy et al. überprüften Schwankungen zwischen zwei Laboren bei der Bestimmung von futtermittelspezifischem IgE. In dieser Studie konnte keine Übereinstimmung in den Ergebnissen der beiden Labore gefunden werden. Die positiven Reaktionen gegen bestimmte Allergene waren in Labor A 4 – 26-fach höher als in Labor B (HARDY et al., 2014). Diese Studien zeigen, dass schon die Bestimmung von futtermittelspezifischem IgE im Labor nicht aussagekräftig ist. Andere Studien konnten zudem keinen Unterschied zwischen der Menge an futtermittelspezifischen IgE Antikörpern bei gesunden Hunden und bei Hunden mit Atopie oder gastrointestinalen Symptomen nachweisen (FOSTER et al., 2003) und keinen Unterschied in der IgE-Konzentration vor und nach einer Eliminationsdiät feststellen (ZIMMER et al., 2011). Der Nutzen von futtermittelspezifischen IgE-Tests für die Diagnose von Futtermittelallergie beim Hund ist somit zweifelhaft.

In unserer Studie haben wir uns jedoch für futtermittelspezifische IgE-Tests als Grundlage unserer Untersuchungen entschieden, da es in der Studie nicht um die Diagnostik der Futtermittelallergie ging. Im Fokus stand der Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber bestimmten Futtermitteln und somit eine mögliche Kreuzreaktion. Auch wenn die Pathogenese der Futtermittelallergie beim Hund noch nicht vollständig aufgedeckt ist, spielen IgE-mediierte Reaktionen, zumindest bei einem Teil der allergischen Hunde, eine Rolle (VERLINDEN et al., 2006).

2. Reaktionen zwischen verwandten Allergenpaaren

Zusammenhänge zwischen verwandten Futtermitteln konnten in unserer Studie häufiger nachgewiesen werden als zwischen nicht-verwandten Futtermitteln. Dieses Ergebnis stimmt mit Ergebnissen anderer Studien, sowohl in der Humanmedizin, als auch der Tiermedizin überein. Laut Garcia et al. ist zum Auftreten einer Kreuzreaktion eine sequentielle Übereinstimmung von 70% notwendig, so dass Kreuzreaktionen zwischen

phylogenetisch verwandten Spezies wahrscheinlicher sind als zwischen nicht-verwandten (GARCIA und LIZASO, 2011). In einer Studie von Martin et al. wurde die schwere Kette von IgG und Phosphoglucomutase als Hauptallergene bei Hunden mit spezifischem IgE gegen Lamm, Kuhmilch und Rindfleisch nachgewiesen. Es wird angenommen, dass bovines IgG für Kreuzreaktionen zwischen Rindfleisch und Kuhmilch und aufgrund seiner Ähnlichkeit mit ovinem IgG auch mit Lammfleisch verantwortlich ist (MARTIN et al., 2004). In einer anderen Studie zeigten sich, wie bei unserer Studie auch, mehr signifikante Zusammenhänge zwischen verwandten Allergenpaaren als zwischen nicht-verwandten Allergenpaaren (32/43 vs 49/128) (Bexley et al., 2017). Zusätzlich wurde von Bexley et al. mit Hilfe eines Inhibitions-ELISAs eine Inhibition von IgE, gebunden an Rindfleisch-, Lammfleisch- oder Kuhmilchallergen Coating, von mindestens 50% bei fast 100% der Hunde nachgewiesen (Bexley et al., 2017).

Auch in unserer Studie wurde mit Hilfe der Odds Ratios und der Stichprobentheorie starke Zusammenhänge innerhalb der Wiederkäuergruppe deutlich. Nur die Kombination von Hirsch und Kuhmilch zeigte einen geringen Zusammenhang. Im Gegensatz zu Bexley et al. korrigierten wir jedoch die Statistik mit der Allergieanfälligkeit, weil für jedes Allergen galt, dass die Wahrscheinlichkeit einer positiven Reaktion signifikant anstieg, wenn irgendeine andere positive Reaktion vorlag. Wenn also ein Hund anfällig für eine TH2 Reaktion und Sensibilisierung war, dann waren häufig mehrere Allergene betroffen, die verwandt oder nicht verwandt sein konnten. Nach Korrektur der Odds Ratios um die Allergieanfälligkeit mit Hilfe der Sensitivitätsanalyse durch das additive Modell zeigte in der Wiederkäuergruppe nur noch die Kombinationen Rind-Lamm und Lamm-Hirsch einen signifikanten Zusammenhang. Alle anderen Allergenpaare scheinen von der allgemeinen Allergieanfälligkeit beeinflusst zu sein, was aber nicht bedeutet, dass Kreuzreaktionen zwischen diesen Allergenen nicht auftreten. Um die wahre Prävalenz von Kreuzreaktionen festzustellen und sie von Ko-Sensibilisierungen abzugrenzen, müssten für jedes fragliche Allergenpaar Inhibitions-Assays durchgeführt werden.

Eine weitere Gruppe, innerhalb der hohe Zusammenhänge mit allen angewandten statistischen Theorien nachgewiesen werden konnte, ist die Getreide-Gruppe. Bis auf das Allergenpaar Weizen-Gerste weisen alle Allergenpaare auch nach der Sensitivitätsanalyse signifikante Zusammenhänge auf (Abbildung 10). Erklären lassen sich diese Zusammenhänge nicht nur durch die Verwandtschaft und dadurch bedingte Sequenzähnlichkeit der Getreidesorten, sondern auch durch das Vorkommen von Panallergenen.

Panallergene sind 'minor allergens', die für Kreuzreaktionen zwischen verwandten und nicht-verwandten Pflanzenspezies verantwortlich sind. Diese Moleküle haben hoch-konservierte Sequenzregionen und dreidimensionale Strukturen gemeinsam (die schon vor vielen Jahrtausenden oder Jahrmillionen entstanden), sind in vielen verschiedenen Proteinen zu finden und können dadurch eine Kreuzreaktion spezifischer IgE-Antikörper auslösen (HAUSER et al., 2010).

Innerhalb der Geflügel-Gruppe zeigten die Odds Ratios signifikante Zusammenhänge zwischen allen Allergenpaaren, wobei die Kombinationen Ente-Huhn, Ente-Pute und Pute-Ei die höchsten Werte aufwiesen. Eher niedrige Werte ergeben sich für die Kombination Ei-Huhn und Pute-Huhn. Dies bestätigt sich auch nach der Bereinigung durch das additive Modell, wobei hier die Kombination Ei-Pute aufgrund mangelnder Konvergenz herausfiel. Allergische Reaktionen gegen Geflügelfleisch kommen in der Humanmedizin nur selten vor. Cahen et al. berichten von zwei Patienten mit allergischen Reaktionen gegen Hühner- und Putenfleisch. Mittels Skin Prick Test und spezifischem IgE Test wurden diese Reaktionen bestätigt und zudem positive Reaktionen gegen Enten- und Gänsefleisch aufgezeigt, für die Kreuzreaktionen verantwortlich gemacht werden. Mittels Immunoblot konnte eine Kreuzreaktion zwischen Hühner- und Putenfleisch bestätigt werden. Bei beiden Patienten konnten keine Reaktionen gegen Eier oder Eibestandteile nachgewiesen werden (CAHEN et al., 1998). Auch bei unseren Untersuchungen scheinen die Kombinationen zwischen Geflügelfleisch und Ei einen eher niedrigen Zusammenhang zu haben.

3. Reaktionen zwischen nicht-verwandten Allergenpaaren

Obwohl in dieser Studie bei verwandten Allergenpaaren häufiger ein Zusammenhang nachgewiesen werden konnte als bei nicht-verwandten Allergenpaaren, gibt es aber auch zwischen diesen Paaren interessante Zusammenhänge.

Zusammenhänge positiver IgE-Reaktionen gegen Wiederkäuerfleisch (Rind, Lamm, Hirsch) und Schweinefleisch konnten mit allen angewandten statistischen Verfahren nachgewiesen werden. In der Humanmedizin konnten Kreuzreaktionen zwischen diesen Gruppen in den letzten Jahren aufgezeigt werden. Schwere allergische Reaktionen treten einige Stunden nach der Aufnahme von rotem Fleisch auf. Die Reaktionen beruhen auf der Bildung von IgE-Antikörpern gegen den Kohlenhydrat-Rest Galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-Gal), der im Fleisch von Säugetieren, aber nicht von höheren Primaten vorkommt (COMMINS et al., 2009; APOSTOLOVIC et al., 2016). Zeckenbisse

stehen mit der Bildung von Antikörpern gegen alpha-Gal in Verbindung (COMMINS et al., 2011). Ob eine Antikörperbildung gegen alpha-Gal auch bei Hunden vorkommt, wurde zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht untersucht. Es ist allerdings unwahrscheinlich, weil alpha-Gal nur bei Primaten nicht normal exprimiert wird, alle anderen Säugetiere exprimieren dieses Protein selbst und eine allergische Reaktion ist daher unwahrscheinlich (KOIKE et al., 2007). Ob andere, beim Hund nicht normalerweise vorkommende Kohlenhydratreste ebenfalls durch Zeckenbisse übertragen werden und eine Sensibilisierung gegen viele Fleischarten hervorrufen können, ist unbekannt, könnte aber eine mögliche Erklärung unserer Ergebnisse darstellen.

Die Zusammenhänge zwischen der Geflügel- und Getreidegruppe (Pute-Reis, Ei-Mais, Ei-Reis, Ente-Mais) könnten sich statistisch aufgrund relativ weniger positiver Ausschläge der IgE-Tests gegen Geflügelallergene erklären lassen. Dadurch kann es zu falsch-hohen Werten in den Odds Ratios und bei der Sensitivitätsanalyse kommen. Alternativ könnte eine Sensibilisierung auch auf Grund der Fütterung von Enten und Puten mit Mais und Reis und damit das Vorhandensein von deren Proteinen in den im Tierfutter verwendeten tierischen Nebenprodukten erklärt werden, wie das auch bei der Sensibilisierung von gestillten Säuglingen gegen Kuhmilch beschrieben ist, deren Mütter Kuhmilch zu sich nehmen (KAPLAN und SOLLI, 1979; MARTIN-MUNOZ et al., 2016). Eine weitere mögliche Erklärung wäre eine Kreuzreaktion von bei Reis, Mais, Pute und Ente vorkommende Panallergenen.

Zusammenhänge zwischen dem Allergen Soja und der Getreidegruppe lassen sich vermutlich ebenfalls durch Panallergene erklären. In einer Studie zum Zusammenhang zwischen Bäcker-Asthma und einer Sensibilisierung gegenüber Lupinen konnten Kreuzreaktionen zwischen Lupinen und Weizen nachgewiesen werden. Verantwortlich hierfür sind laut den Autoren vermutlich Reaktionen gegen die Panallergene LTP und Profiline. Kreuzreagierende Kohlenhydratdeterminanten können zusätzlich eine Rolle spielen (VAN KAMPEN et al., 2015). Da Lupinen zur gleichen Familie der Fabaceae wie Soja zählen, ist es wahrscheinlich, dass auch bei Reaktionen gegen Soja und Getreide Panallergene eine mögliche Ursache darstellen.

4. Weiteres Vorgehen

Mit der in dieser Studie angewandten Untersuchung, der statistischen Auswertung von futterspezifischen-IgE Test, ist keine Unterscheidung zwischen einer Ko-Sensibilisierung und einer Kreuzreaktion möglich. Eine Kreuzreaktion beruht laut Ferreira et al. im

Wesentlichen auf der gleichen dreidimensionalen Struktur der Proteine und tritt dann auf, wenn IgE-Antikörper, die ursprünglich gegen ein Protein gerichtet waren ein ähnliches Protein oder Allergen binden. Im Gegensatz dazu wird der Begriff Ko-Sensibilisierung genutzt, wenn multiple Sensibilisierungen gegen nicht-verwandte Allergengruppen auftreten (FERREIRA et al., 2004). Pfiffner et al. vermuteten auf Grundlage ihrer Studie, dass Kreuzreaktionen häufiger vorkommen als Ko-Sensibilisierungen (PFIFFNER et al., 2012). Um unterscheiden zu können, welche Art von Ko-Erkennung bei Hunden stattfindet und inwieweit Kreuzreaktionen bei Hunden klinisch relevant sind, sind weiterführende Untersuchungen notwendig. Eine ELISA Kreuzinhibition von Sera mit positiven Reaktionen, beispielsweise gegen Rind, Lamm und Kuhmilch und einem Coating mit den genannten Allergenen kann genutzt werden, um eine Kreuzreaktion von einer Ko-Sensibilisierung unterscheiden zu können. Zur Bestimmung der klinischen Relevanz von Kreuzreaktionen in der Tiermedizin wäre eine klinische Studie mit Hunden, die eine erwiesene Futtermittelallergie gegen Futtermittel A haben, aber das kreuzreagierende Futtermittel B noch nie bekommen haben notwendig. Im Rahmen weiterführender Untersuchungen wäre zudem die Bedeutung von Kohlenhydrat-Resten bei der Futtermittelallergie von Hunden von Interesse.

5. Schlussfolgerung

Mit unserer Studie konnten Zusammenhänge vor allem zwischen verwandten, aber auch zwischen einigen nicht-verwandten Allergenkombinationen festgestellt werden. Weitere Untersuchungen hinsichtlich dem Vorkommen und der klinischen Relevanz von Kreuzreaktionen sind den Ergebnissen dieser Studie zufolge zwischen den Wiederkäuerallergenen, insbesondere der Kombination der Allergene Rind-Lamm und den Allergenen der Getreide-Gruppe untereinander von Interesse. Auch die Kombination Ente-Huhn eignet sich für weitere Untersuchungen. Im Falle der nicht-verwandten Allergenpaare sollte die Kombination des Allergens Schwein mit den Allergenen der Wiederkäuergruppe und in diesem Zusammenhang die Bedeutung von Allergien gegen Kohlenhydratreste bei Hunden weiteren Untersuchungen unterzogen werden. Auch die Kombination aus Soja mit Allergenen der Getreidegruppe sollte weiter untersucht werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Futtermittelantigen-spezifisches IgE bei Hunden mit vermuteter Futtermittelunverträglichkeit

Die Futtermittelallergie stellt die dritthäufigste allergische Erkrankung des Hundes dar. Sie äußert sich vor allem in nicht-saisonalen Juckreiz. Einer IgE-vermittelten Futterallergie geht eine Sensibilisierung voraus, bei der IgE Antikörper gegen Futterantigene gebildet werden.

In der Humanallergologie ist das Phänomen der Kreuzreaktion zwischen ähnlichen Proteinen verwandter Allergene bei verschiedenen Nahrungsmitteln bekannt. Daraus ergaben sich in den letzten Jahren neue Erkenntnisse hinsichtlich der Diagnostik und dem Management allergischer Patienten. In der Tiermedizin ist hinsichtlich Kreuzreaktionen noch sehr wenig bekannt. Erkenntnisse hinsichtlich dem Vorkommen und der klinischen Relevanz von Kreuzreaktionen beim Hund können auch hier zu neuen Herangehensweisen sowohl in der Diagnostik als auch im Management allergische Hunde führen. Ziel dieser Studie war es deshalb, erste Erkenntnisse über Kosensibilisierungen und mögliche kreuzreagierende Futtermittelallergene zu gewinnen.

Zu diesem Zweck wurden futtermittelantigen-spezifische IgE Tests von 793 Hunden statistisch hinsichtlich der Stärke des Zusammenhangs zwischen Allergenpaaren ausgewertet.

Nachdem die Daten in eine einheitliche Form gebracht und hinsichtlich ihrer phylogenetischen Verwandtschaft gruppiert wurden, erfolgte zunächst eine deskriptive Analyse des Datensatzes. Hierbei zeigten sich positive Reaktionen vor allem innerhalb der Wiederkäuergruppe und bei den Allergenen Schwein, Kaninchen und Kartoffel, die keiner Gruppe zugeordnet wurden. Wenige Reaktionen waren in der Fisch-Gruppe und bei einigen Getreide-Allergenen zu beobachten. Um die Stärke des Zusammenhangs zwischen einem Allergenpaar quantifizieren zu können, wurden die Odds Ratios sowohl innerhalb als auch zwischen Allergengruppen bestimmt. Konstant hohe Werte und somit einen starken Zusammenhang zwischen den Allergenpaaren konnten hierbei innerhalb der Wiederkäuer- und der Getreide-Gruppe beobachtet werden. Bei den nicht-verwandten Allergenpaaren konnten starke Zusammenhänge zwischen einzelnen Allergenpaaren aufgezeigt werden. Um die Wahrscheinlichkeit, dass eine bestimmte Allergie B in Bezug auf eine bereits bestehende Allergie A auftritt, nach der Allergieanfälligkeit

zu bereinigen, wurde eine Sensibilitätsanalyse der Odds Ratios durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die meisten Zusammenhänge innerhalb der Wiederkäuergruppe durch die Allergieanfälligkeit erklärbar sind. Nur die Kombinationen Rind-Lamm und Lamm-Hirsch blieben signifikant hoch. Die Zusammenhänge innerhalb der Getreide-Allergene blieben hingegen konstant hoch.

Mit unserer Studie konnten zwar Zusammenhänge zwischen Allergenpaaren festgestellt werden, es ist jedoch keine Unterscheidung zwischen einer Kreuzreaktion und einer Ko-Sensibilisierung möglich ist. Hierfür und für die Feststellung der klinischen Relevanz von Kreuzreaktionen bei Hunden sind weitere Untersuchungen notwendig. Aufgrund der Ergebnisse unserer Studie sind hierbei die Allergenpaare der Wiederkäuer-Gruppe, insbesondere die Kombination Rind-Lamm und die Allergenpaare der Getreide-Gruppe, sowie die Kombination Ente-Huhn von Interesse. Auch die nicht verwandten Kombinationen des Allergens Soja mit der Getreidegruppe sowie des Allergens Schwein mit den Wiederkäuerallergenen sind für weitere Untersuchungen von Bedeutung. In diesem Zusammenhang stellt die mögliche Relevanz von Panallergenen und Kohlenhydratresten bei der Nahrungsmittelallergie des Hundes eine weitere interessante Fragestellung dar.

VII. SUMMARY

Food antigen-specific IgE in dogs with suspected food reaction

Food allergy is the third most common form of allergic diseases in dogs. Its main symptom is non-seasonal pruritus. An IgE-mediated food hypersensitivity is preceded by a sensitization leading to production of allergen-specific IgE against food antigens.

In human medicine, cross-reactivity between similar proteins of related allergens in patients with food allergy is a well-known phenomenon. Those cross-reactivities led to changes in diagnosis and management of food allergy during the last years. In veterinary medicine, only little is known about cross-reactivity against food antigens. Knowledge of such cross-reactions in dogs could change the diagnosis and management in this field similar to what was seen in human medicine. The aim of this study was to gain further insights about cosensitizations and potentially cross-reactive food allergens.

Food allergen specific IgE tests of 793 dogs were evaluated statistically with regard to the strength of the relationship between allergen pairs.

After grouping the allergens according to their phylogenetic relation, a descriptive analysis of the data was conducted. Positive reactions were shown especially in the group of ruminants and for the allergens pork, rabbit and potato, which were not added to any group. Only a few reactions were seen for fish allergens and for some of the grain allergens. To quantify the strength of the relationship of an allergen pair, odds ratio analysis within and between allergen groups was performed. Constantly high odds ratios and therefore a strong relationship was shown within the ruminant group and within grain allergens. Examining the nonrelated allergens, strong relationships between some of the allergen pairs were also discovered. Sensitivity analysis was performed to adjust the odds ratios from the influence of being sensitized, and thus developing IgE antibodies against at least one allergen. It was shown that most of the relationships within the ruminant group were based on the susceptibility for sensitization. Only the combination of beef/lamb and lamb/venison continued to have significantly increased odds ratios. In contrast the odds ratios of allergen pairs within the grain group remained significantly increased.

The results of this study indicate relationships between related as well as nonrelated

allergens. However, we are not able to distinguish between cross-reactions and cosensitizations. To find out about the clinical relevance of cross-reactions in dogs, further investigations are necessary. Based on the results of this study, allergens of ruminants, especially beef and lamb, and grain allergens are considered as areas of interest. We were also able to detect a high rate of concurrent positive reactions in the poultry group, especially between chicken and duck. The high rate of concurrent reactions to pork and ruminant allergens as well as soy and grain allergens should be evaluated more closely, carbohydrate moieties of meat proteins and panallergens may be involved.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Aalberse RC, Akkerdaas J, van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 2001; 56: 478-90.

Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, Lodi F, D'Auria E, Zuccotti G, Giovannini M. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 599-606.

Ahn KM, Han YS, Nam SY, Park HY, Shin MY, Lee SI. Prevalence of soy protein hypersensitivity in cow's milk protein-sensitive children in Korea. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 473-7.

Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillerman P, Martin P, Matheson M, Lowe A, Robinson M, Tey D, Osborne NJ, Dang T, Tina Tan HT, Thiele L, Anderson D, Czech H, Sanjeevan J, Zurzolo G, Dwyer T, Tang ML, Hill D, Dharmage SC. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1109-16, 16.e1-6.

Allenspach K, Vaden SL, Harris TS, Grone A, Doherr MG, Griot-Wenk ME, Bischoff SC, Gaschen F. Evaluation of colonoscopic allergen provocation as a diagnostic tool in dogs with proven food hypersensitivity reactions. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 21-6.

Allenspach K, Culverwell C, Chan D. Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *Vet Rec* 2016;

Alvarez-Perea A, Caralli ME, Zubeldia JM, Baeza ML. Pork-cat syndrome as a cause of occupational asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 209-11.

Anhoej C, Backer V, Nolte H. Diagnostic evaluation of grass- and birch-allergic patients with oral allergy syndrome. *Allergy* 2001; 56: 548-52.

Anibarro B, Seoane FJ, Vila C, Lombardero M. Allergy to eggs from duck and goose without sensitization to hen egg proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 834-6.

Anibarro Bausela B, Martin Esteban M, Martinez Alzamora F, Pascual Marcos C, Ojeda Casas JA. Egg protein sensitization in patients with bird feather allergy. *Allergy* 1991; 46: 614-8.

Apostolovic D, Tran TA, Hamsten C, Starkhammar M, Cirkovic Velickovic T, van Hage M. Immunoproteomics of processed beef proteins reveal novel galactose-alpha-1,3-galactose-containing allergens. *Allergy* 2014; 69: 1308-15.

Apostolovic D, Tran TA, Starkhammar M, Sanchez-Vidaurre S, Hamsten C, Van Hage M. The red meat allergy syndrome in Sweden. *Allergo J Int* 2016; 25: 49-54.

Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1368-73.

Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003; 58: 435-8.

Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, Hoffmann-Sommergruber K, Lidholm J, Mustakov T, Oude Elberink JN, Pumphrey RS, Stahl Skov P, van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Hiller R, Hourihane JO, Kowalski M, Papadopoulos NG, Wal JM, Mills EN, Vieths S. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 135-47.

Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL, Buckmeier BK, Bullock JZ, Collier AR, Konikoff MR, Noel RJ, Guajardo JR, Rothenberg ME. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 731-8.

Ayuso R, Lehrer SB, Lopez M, Reese G, Ibanez MD, Esteban MM, Ownby DR, Schwartz H. Identification of bovine IgG as a major cross-reactive vertebrate meat

allergen. *Allergy* 2000; 55: 348-54.

Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 38-48.

Bahna SL. Diagnosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 77-80.

Ballmer-Weber BK. [Cutaneous symptoms after ingestion of pollen-associated foodstuffs]. *Hautarzt* 2006; 57: 108-15.

Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 45-51.

Barone KS, Reilly MR, Flanagan MP, Michael JG. Abrogation of oral tolerance by feeding encapsulated antigen. *Cell Immunol* 2000; 199: 65-72.

Batt R, Hall E. Chronic enteropathies in the dog. *J Small Anim Pract* 1989; 30: 3-12.

Batt RM, Carter MW, McLean L. Morphological and biochemical studies of a naturally occurring enteropathy in the Irish setter dog: a comparison with coeliac disease in man. *Res Vet Sci* 1984; 37: 339-46.

Batt RM, Carter MW, McLean L. Wheat-sensitive enteropathy in Irish setter dogs: possible age-related brush border abnormalities. *Res Vet Sci* 1985; 39: 80-3.

Batt RM, McLean L, Carter MW. Sequential morphologic and biochemical studies of naturally occurring wheat-sensitive enteropathy in Irish setter dogs. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 184-94.

Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Ortiz-Miramontes LR, Jauregui-Franco RO. Frequency and clinical features of the oral allergy syndrome in Mexican adults with nasal pollinosis. *Rev Alerg Mex* 2013; 60: 17-25.

Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1191-4.

Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 435-40.

Berni Canani R, Ruotolo S, Discepolo V, Troncone R. The diagnosis of food allergy in children. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 584-9.

Bethlehem S, Bexley J, Mueller RS. Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 145: 582-9.

Bexley J, Nuttall TJ, Hammerberg B, Halliwell RE. Co-sensitization and cross-reactivity between related and unrelated food allergens in dogs - a serological study. *Vet Dermatol* 2016;

Beyer K, Teuber SS. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 261-6.

Bieber T, Kraft S, Jurgens M, Strobel I, Haberstock J, Tomov H, Regele D, de la Salle H, Wollenberg A, Hanau D. New insights in the structure and biology of the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI) on human epidermal Langerhans cells. *J Dermatol Sci* 1996; 13: 71-5.

Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, Knulst AC, Moneret-Vautrin DA, Nekam K, Niggemann B, Osterballe M, Ortolani C, Ring J, Schnopp C, Werfel T. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690-7.

Biourge VC, Fontaine J, Vroom MW. Diagnosis of adverse reactions to food in dogs: efficacy of a soy-isolate hydrolyzate-based diet. *J Nutr* 2004; 134: 2062S-4S.

Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 367-74.

Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 986-97.

Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990; 117: 561-7.

Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1016-8.

Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA, Taams LS, Knol EF, van Hoffen E, van Ree R, Knulst AC. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 761-9.

Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2011a; 64: 1027-33; quiz 33-4.

Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol* 2011b; 64: 1017-24; quiz 25-6.

Bonds RS, Midoro-Horiuti T, Goldblum R. A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 82-6.

Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of

tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 304-9.

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FER, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: S1-58.

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA, Jr., Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res* 2011; 31: 61-75.

Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, Wuthrich B. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995; 50: 623-35.

Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 2004; 59: 1272-6.

Buddington RK, Malo C. Postnatal development of nutrient transport in the intestine of dogs. *Am J Vet Res* 2003; 64: 635-45.

Bugajska-Schretter A, Elfman L, Fuchs T, Kapiotis S, Rumpold H, Valenta R, Spitzauer S. Parvalbumin, a cross-reactive fish allergen, contains IgE-binding epitopes sensitive to periodate treatment and Ca²⁺ depletion. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 67-74.

Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1344-50.

Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R, Hourihane J, Jones SM, Lack G, Sampson HA. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 906-20.

Businco L, Giampietro PG, Lucenti P, Lucaroni F, Pini C, Di Felice G, Iacovacci P, Curadi C, Orlandi M. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1031-4.

Cahen YD, Fritsch R, Wuthrich B. Food allergy with monovalent sensitivity to poultry meat. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1026-30.

Candrea AM, Smaldini PL, Curciarello R, Cauerhff A, Fossati CA, Docena GH, Petruccelli S. Cross-reactivity between the soybean protein p34 and bovine caseins. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7: 60-8.

Candrea AM, Smaldini PL, Curciarello R, Fossati CA, Docena GH, Petruccelli S. The Major Soybean Allergen Gly m Bd 28K Induces Hypersensitivity Reactions in Mice Sensitized to Cow's Milk Proteins. *J Agric Food Chem* 2016; 64: 1590-9.

Cave NJ. Hydrolyzed protein diets for dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 1251-68, vi.

Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 268-73.

Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, Sundaram V, Paige NM, Towfigh A, Hulley BJ, Shekelle PG. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010; 303: 1848-56.

Chang YC, George SJ, Hsu S. Oral allergy syndrome and contact urticaria to apples. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 736-7.

Chase MW. Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent. *Proc Soc Exp Biol Med* 1946; 61: 257-9.

Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 3-12; quiz 3.

Chesney CJ. Systematic review of evidence for the prevalence of food sensitivity in dogs. *Vet Rec* 2001; 148: 445-8.

Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 203-7.

Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int* 2009; 58: 457-66.

Cistero-Bahima A, Enrique E, San Miguel-Moncin MM, Alonso R, Bartra J, Fernandez-Parra B, Lombardero M, Barber D. Meat allergy and cross-reactivity with hamster epithelium. *Allergy* 2003; 58: 161-2.

Commings SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, Woodfolk JA, Platts-Mills TA. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 426-33.

Commings SP, James HR, Kelly LA, Pochan SL, Workman LJ, Perzanowski MS, Kocan KM, Fahy JV, Nganga LW, Ronmark E, Cooper PJ, Platts-Mills TA. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1286-93.e6.

Commings SP, Platts-Mills TAE. Delayed Anaphylaxis to Red Meat in Patients with IgE

Specific for Galactose alpha-1,3-Galactose (alpha-gal). *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 72-7.

Commission CA (2003) Report of the third session of the codex ad hoc intergovernmental task force on foods derived from biotechnology In: Joint FAO/WHO Food Standards Program, Yokohoma

Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterology* 1992; 103: 1075-95.

Curciarello R, Smaldini PL, Candreva AM, Gonzalez V, Parisi G, Cauerhff A, Barrios I, Blanch LB, Fossati CA, Petruccelli S, Docena GH. Targeting a cross-reactive Gly m 5 soy peptide as responsible for hypersensitivity reactions in a milk allergy mouse model. *PLoS One* 2014; 9: e82341.

Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D, Silny W. Oral allergy syndrome in patients with airborne pollen allergy treated with specific immunotherapy. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008; 16: 19-24.

de Maat-Bleeker F, van Dijk AG, Berrens L. Allergy to egg yolk possibly induced by sensitization to bird serum antigens. *Ann Allergy* 1985; 54: 245-8.

Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679-92; quiz 93.

Denis S, Paradis M. L'allergie alimentaire chez le chien et le chat. 2. Étude rétrospective. *Le Médecin Vétérinaire du Québec* 1994; 24: 15-20.

Dickey W. Making oats safer for patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 494-5.

Dreborg S. Food allergy in pollen-sensitive patients. *Ann Allergy* 1988; 61: 41-6.

Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 455-63.

Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Legoue-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1165-7.

Dupont C, Bourrier T, de Blay F, Guénard-Bilbault L, Sauvage C, Cousin M-O, Kanny G, Jarlot S, Karila C. Peanut Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) In Peanut-Allergic Children: 18 Months Treatment In The Arachild Study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: AB102.

Eastham EJ, Lichauco T, Grady MI, Walker WA. Antigenicity of infant formulas: role of immature intestine on protein permeability. *J Pediatr* 1978; 93: 561-4.

Ehlayel M, Bener A, Abu Hazeima K, Al-Mesaifri F. Camel milk is a safer choice than goat milk for feeding children with cow milk allergy. *ISRN Allergy* 2011; 2011: 391641.

Fernandez-Rivas M, Cuevas M. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1239-47.

Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 2004; 59: 243-67.

Fischer J, Hebsaker J, Caponetto P, Platts-Mills TA, Biedermann T. Galactose-alpha-1,3-galactose sensitization is a prerequisite for pork-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 755-9.e1.

Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, Henning AK,

Stablein D, Sampson HA, Sicherer SH. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics* 2012; 130: e25-32.

Flores E, Cervera L, Sanz ML, Diaz-Perales A, Fernandez J. Plant food allergy in patients with pollinosis from the Mediterranean area. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159: 346-54.

Foster AP, Knowles TG, Moore AH, Cousins PD, Day MJ, Hall EJ. Serum IgE and IgG responses to food antigens in normal and atopic dogs, and dogs with gastrointestinal disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2003; 92: 113-24.

Friedman A, Weiner HL. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 6688-92.

Fujimura M, Ohmori K, Masuda K, Tsujimoto H, Sakaguchi M. Oral allergy syndrome induced by tomato in a dog with Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollinosis. *J Vet Med Sci* 2002; 64: 1069-70.

Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 185-90.

Garcia BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 162-70.

Garden OA, Pidduck H, Lakhani KH, Walker D, Wood JL, Batt RM. Inheritance of gluten-sensitive enteropathy in Irish Setters. *Am J Vet Res* 2000; 61: 462-8.

Gaschen FP, Merchant SR. Adverse food reactions in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011; 41: 361-79.

German AJ, Hall EJ, Day MJ. Chronic intestinal inflammation and intestinal disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 8-20.

Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 3-20; quiz 1-2.

Guilford WG, Strombeck DR, Rogers Q, Frick OL, Lawoko C. Development of gastroscopic food sensitivity testing in dogs. *J Vet Intern Med* 1994; 8: 414-22.

Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, Holl JL. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011; 128: e9-17.

Hall E. Gastrointestinale Krankheitsbilder bei Futtermittelunverträglichkeiten. *Prakt Tierarzt* 2002; 7: 30-6.

Hall EJ, Batt RM. Abnormal permeability precedes the development of a gluten sensitive enteropathy in Irish setter dogs. *Gut* 1991; 32: 749-53.

Halliwell R. Management of dietary hypersensitivity in the dog. *J Small Anim Pract* 1992; 33: 156-60.

Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol* 2006; 114: 207-8.

Halliwell REW, Gordon C, Horvath C, Wagner R. IgE and IgG antibodies to food antigens in sera from normal dogs, atopic dogs and dogs with adverse food reactions. *Vet Dermatol* 2004; 15: 2-3.

Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, Johansson M, Bengtsson U, Ahlen G, Sallberg M, Gronlund H, van Hage M. Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 2013; 68: 549-52.

Hardy JI, Hendricks A, Loeffler A, Chang YM, Verheyen KL, Garden OA, Bond R. Food-specific serum IgE and IgG reactivity in dogs with and without skin disease: lack of correlation between laboratories. *Vet Dermatol* 2014; 25: 447-e70.

Harvey R. Food allergy and dietary intolerance in dogs: a report of 25 cases. *J Small Anim Pract* 1993; 34: 175-9.

Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010; 6: 1-14.

Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Bom AT, Wohrl S, Maibach H, Lockey R. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 3.

Henzgen M, Vieths S, Reese I, Erdmann S, Fuchs T, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Saloga J. Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen: Leitlinie der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA). *Allergologie* 2005; 28: 177-90.

Herz U. Immunological basis and management of food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47 Suppl 2: S54-7.

Heyman M, Darmon N, Dupont C, Dugas B, Hirribaren A, Blaton MA, Desjeux JF. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology* 1994; 106: 1514-23.

Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels. *Allergy* 1997; 52: 179-87.

Hill P. Diagnosing cutaneous food allergies in dogs and cats. *In Practice* 1999; 21: 287-94.

Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 227-31.

Ho MH, Wong WH, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46: 225-40.

Howell WM, Turner SJ, Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. HLA class II DRB1, DQB1 and DPB1 genotypic associations with peanut allergy: evidence from a family-based and case-control study. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 156-62.

Hu Y, Chen J, Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. *Pediatr Int* 2010; 52: 820-4.

Ingle SB, Hinge Ingle CR. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5061-6.

Itoh T, Nibe K, Kojimoto A, Mikawa M, Mikawa K, Uchida K, Shii H. Erythema multiforme possibly triggered by food substances in a dog. *J Vet Med Sci* 2006; 68: 869-71.

Jackson HA, Jackson MW, Coblenz L, Hammerberg B. Evaluation of the clinical and allergen specific serum immunoglobulin E responses to oral challenge with cornstarch, corn, soy and a soy hydrolysate diet in dogs with spontaneous food allergy. *Vet Dermatol* 2003; 14: 181-7.

Jackson HA MK, Tater KC. The pattern of allergen hypersensitivity (dietary or environmental) of dogs with non-seasonal atopic dermatitis cannot be differentiated on the basis of historical or clinical information: a prospective evaluation 2003-04 (Abstract). *Vet Dermatol* 2005; 16

Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief* 2013: 1-8.

Jain SL, Barone KS, Michael JG. Activation patterns of murine T cells after oral administration of an enterocoated soluble antigen. *Cell Immunol* 1996; 167: 170-5.

Jankiewicz A, Aulepp H, Baltes W, Bogl KW, Dehne LI, Zuberbier T, Vieths S. Allergic sensitization to native and heated celery root in pollen-sensitive patients investigated by skin test and IgE binding. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 268-78.

Jeffers JG, Shanley KJ, Meyer EK. Diagnostic testing of dogs for food hypersensitivity. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 245-50.

Jeffers JG, Meyer EK, Sosis EJ. Responses of dogs with food allergies to single-ingredient dietary provocation. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 608-11.

Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.

Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.

John MECfCDaCS. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews

Diagnosis of Celiac Disease: Current State of the Evidence. In: Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2007:

Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 318-23.

Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008; 7:

173-80.

Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy - update of recent progress in mucosal immunity. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11: 382-96.

Kaplan MS, Solli NJ. Immunoglobulin E to cow's-milk protein in breast-fed atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 122-6.

Keet C. Recognition and management of food-induced anaphylaxis. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58: 377-88, x.

Keet CA, Wood RA, Matsui EC. Personal and parental nativity as risk factors for food sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 169-75.e1-5.

Kennis RA. Food allergies: update of pathogenesis, diagnoses, and management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 175-84, vii-viii.

Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, Steele P, Kamilaris J, Vickery B, Burks AW. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011a; 127: 640-6.e1.

Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011b; 128: 125-31.e2.

Koike C, Uddin M, Wildman DE, Gray EA, Trucco M, Starzl TE, Goodman M. Functionally important glycosyltransferase gain and loss during catarrhine primate emergence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 559-64.

Kondo Y, Tokuda R, Urisu A, Matsuda T. Assessment of cross-reactivity between Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen and tomato fruit extracts by RAST inhibition and immunoblot inhibition. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 590-4.

Kopper RA, Odum NJ, Sen M, Helm RM, Stanley JS, Burks AW. Peanut protein allergens: the effect of roasting on solubility and allergenicity. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 16-22.

Kotz D, Simpson CR, Sheikh A. Incidence, prevalence, and trends of general practitioner-recorded diagnosis of peanut allergy in England, 2001 to 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 623-30 e1.

Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Transepithelial transport and mucosal defence II: secretion of IgA. *Trends Cell Biol* 1992; 2: 170-4.

Kulis M, Vickery BP, Burks AW. Pioneering immunotherapy for food allergy: clinical outcomes and modulation of the immune response. *Immunol Res* 2011; 49: 216-26.

Kulis M, Wright BL, Jones SM, Burks AW. Diagnosis, management, and investigational therapies for food allergies. *Gastroenterology* 2015; 148: 1132-42.

Kunkle G, Horner S. Validity of skin testing for diagnosis of food allergy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200: 677-80.

Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003; 348: 977-85.

Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. VI. Occurrence of proteins cross-reacting with allergens in hen's egg white as studied in egg white from turkey, duck, goose, seagull, and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy* 1983; 38: 399-412.

Lehrer SB, Horner WE, Reese G. Why are some proteins allergenic? Implications for biotechnology. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1996; 36: 553-64.

Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, Nowak-Wegrzyn A. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J*

Allergy Clin Immunol 2012; 130: 473-80.e1.

Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Manifestations, diagnosis, and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Ann* 2013; 42: 135-40.

Lepp U, Barbara Ballmer-Weber, Kirsten Beyer, Stephan Erdmann, Thomas Fuchs, Margot, Henzgen AH, Isidor Huttegger, Uta Jappe, Jörg Kleine-Tebbe, Bodo, Niggemann MR, Imke Reese, Joachim Saloga, Christiane Schäfer, Zsolt, Szépfalusi SV, Thomas Werfel, Torsten Zuberbier, Margitta Worm. Therapiemöglichkeiten bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie. *Allergo J* 2010; 19: 187-95.

Leung PS, Chow WK, Duffey S, Kwan HS, Gershwin ME, Chu KH. IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 954-61.

Levy SA, Dortas Junior SD, Pires AH, Abe AT, Valle SO, Coelho VP, Hahnstadt LR, Franca AT. Atopy patch test (APT) in the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 724-8.

Li XM, Zhang TF, Huang CK, Srivastava K, Teper AA, Zhang L, Schofield BH, Sampson HA. Food Allergy Herbal Formula-1 (FAHF-1) blocks peanut-induced anaphylaxis in a murine model. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 639-46.

Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spergel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20.e6; quiz 1-2.

Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, Bernstein JA, Burks AW, Feldweg AM, Fink JN, Greenberger PA, Golden DB, James JM, Kemp SF, Ledford DK, Lieberman P, Sheffer AL, Bernstein DI, Blessing-Moore J,

Cox L, Khan DA, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 477-80.e1-42.

Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, Massing M, Cohn RD, Zeldin DC. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 798-806 e13.

Loeffler A, Lloyd DH, Bond R, Kim JY, Pfeiffer DU. Dietary trials with a commercial chicken hydrolysate diet in 63 pruritic dogs. *Vet Rec* 2004; 154: 519-22.

Luckschander N, Allenspach K, Hall J, Seibold F, Grone A, Doherr MG, Gaschen F. Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 221-7.

Ma S, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 784-8.

MacGlashan DW, Jr., Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, Sterbinsky SA, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158: 1438-45.

Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85.

Mamikoglu B. Beef, pork, and milk allergy (cross reactivity with each other and pet allergies). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 534-7.

Marsella R, Nicklin C, Lopez J. Atopy patch test reactions in high-IgE beagles to

different sources and concentrations of house dust mites. *Vet Dermatol* 2005; 16: 308-14.

Marsella R, Olivry T, Maeda S. Cellular and cytokine kinetics after epicutaneous allergen challenge (atopy patch testing) with house dust mites in high-IgE beagles. *Vet Dermatol* 2006; 17: 111-20.

Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 38-43.

Martin-Munoz MF, Pineda F, Garcia Parrado G, Guillen D, Rivero D, Belver T, Quirce S. Food allergy in breastfeeding babies. Hidden allergens in human milk. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48: 123-8.

Martin A, Sierra MP, Gonzalez JL, Arevalo MA. Identification of allergens responsible for canine cutaneous adverse food reactions to lamb, beef and cow's milk. *Vet Dermatol* 2004; 15: 349-56.

Mason DW, Dallman M, Barclay AN. Graft-versus-host disease induces expression of Ia antigen in rat epidermal cells and gut epithelium. *Nature* 1981; 293: 150-1.

Mattila L, Kilpelainen M, Terho EO, Koskenvuo M, Helenius H, Kalimo K. Food hypersensitivity among Finnish university students: association with atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 600-6.

Mavroudi A, Karagiannidou A, Xinias I, Cassimos D, Karantaglis N, Farmaki E, Imvrios G, Fotoulaki M, Eboriadou M, Tsanakas J. Assessment of IgE-mediated food allergies in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;

McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1216-9 e5.

Medleau L, Latimer KS, Duncan JR. Food hypersensitivity in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 692-3.

Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009; 123: e459-64.

Moghtaderi M, Farjadian S, Kashef S, Alyasin S, Afrasiabi M, Orooj M. Specific IgE to common food allergens in children with atopic dermatitis. *Iran J Immunol* 2012; 9: 32-8.

Mori F, Barni S, Cianferoni A, Pucci N, de Martino M, Novembre E. Cytokine expression in CD3+ cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): case report. *Clin Dev Immunol* 2009; 2009: 679381.

Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Croizier A, Beaudouin E, Cordebar V, Morel-Codreanu F, Petit N, Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy* 2012; 67: 699-704.

Morris DO, Beale KM. Cutaneous vasculitis and vasculopathy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29: 1325-35.

Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 331-41.

Mudde GC, Bheekha R, Bruijnzeel-Koomen CA. Consequences of IgE/CD23-mediated antigen presentation in allergy. *Immunol Today* 1995; 16: 380-3.

Mueller R, Tsohalis J. Evaluation of serum allergen-specific IgE for the diagnosis of food adverse reactions in the dog. *Vet Dermatol* 1998; 9: 167-71.

Mueller RS, Olivry T, Prelaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (2): common food allergen sources in dogs and cats. *BMC Vet Res*

2016; 12: 9.

Nakajima K. Recent advances in dermatitis herpetiformis. Clin Dev Immunol 2012; 2012: 914162.

Nichols PR, Morris DO, Beale KM. A retrospective study of canine and feline cutaneous vasculitis. Vet Dermatol 2001; 12: 255-64.

Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, Cavagni G, Giovane A, Vierucci A. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. Pediatrics 1998; 101: E8.

Nowak-Wegrzyn A. Future approaches to food allergy. Pediatrics 2003; 111: 1672-80.

Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: S365-83.

Nucera E, Mezzacappa S, Aruanno A, Pecora V, Rizzi A, Ricci AG, Ferraironi M, Buonomo A, Schiavino D. Hypersensitivity to major panallergens in a population of 120 patients. Postepy Dermatol Alergol 2015; 32: 255-61.

Nunez R, Carballada F, Gonzalez-Quintela A, Gomez-Rial J, Boquete M, Vidal C. Delayed mammalian meat-induced anaphylaxis due to galactose-alpha-1,3-galactose in 5 European patients. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 1122-4.e1.

Ohmori K, Masuda K, Kawai S, Yasuda N, Sakaguchi M, Tsujimoto H. Identification of bovine serum albumin as an IgE-reactive beef component in a dog with food hypersensitivity against beef. J Vet Med Sci 2007; 69: 865-7.

Olivry T, DeBoer DJ, Griffin CE, Halliwell RE, Hill PB, Hillier A, Marsella R, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. Vet Immunol Immunopathol 2001; 81: 143-6.

Olivry T, Deangelo KB, Dunston SM, Clarke KB, McCall CA. Patch testing of experimentally sensitized beagle dogs: development of a model for skin lesions of atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2006; 17: 95-102.

Olivry T, Bizikova P. A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol* 2010; 21: 32-41.

Olivry T, Mueller RS, Prelaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets. *BMC Vet Res* 2015; 11: 225.

Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 196-201.

Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Host A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 567-73.

Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 485-93, 93 e1.

Pascual C, Martin Esteban M, Crespo JF. Fish allergy: evaluation of the importance of cross-reactivity. *J Pediatr* 1992; 121: S29-34.

Pascual CY, Crespo JF, San Martin S, Ornia N, Ortega N, Caballero T, Munoz-Pereira M, Martin-Esteban M. Cross-reactivity between IgE-binding proteins from *Anisakis*, German cockroach, and chironomids. *Allergy* 1997; 52: 514-20.

Paterson S. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 529-34.

Pavli P, Woodhams CE, Doe WF, Hume DA. Isolation and characterization of antigen-presenting dendritic cells from the mouse intestinal lamina propria. *Immunology* 1990; 70: 40-7.

Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1164-8.

Pfiffner P, Stadler BM, Rasi C, Scala E, Mari A. Cross-reactions vs co-sensitization evaluated by in silico motifs and in vitro IgE microarray testing. *Allergy* 2012; 67: 210-6.

Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rufenacht S, Roosje P, Gutzwiller ME, Wilhelm S, Pfister J, Meng E, Favrot C. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol* 2008; 19: 150-5.

Price A, Ramachandran S, Smith GP, Stevenson ML, Pomeranz MK, Cohen DE. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis* 2015; 26: 78-88.

Proverbio D, Perego R, Spada E, Ferro E. Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 370-4.

Puc M. Characterisation of pollen allergens. *Ann Agric Environ Med* 2003; 10: 143-9.

Quirce S, Diez-Gomez ML, Eiras P, Cuevas M, Baz G, Losada E. Inhalant allergy to egg yolk and egg white proteins. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 478-85.

Quirce S, Maranon F, Umpierrez A, de las Heras M, Fernandez-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001; 56: 754-62.

Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 247-58.

Refaat M, Kamal A, Fares M, Ossman E, Attia M, Elokda A. Beef Meat Allergy in Cow's Milk Allergic Adults. *Food Nutr Sci* 2011; 2: 891.

Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, Kraehenbuhl JP, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001; 2: 361-7.

Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, Poiesi C, Velona T, Ugazio AG, Galli CL. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 997-1004.

Restani P, Beretta B, Fiocchi A, Ballabio C, Galli CL. Cross-reactivity between mammalian proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 11-5.

Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 265-9.

Ricci R, Granato A, Vascellari M, Boscarato M, Palagiano C, Andrighetto I, Diez M, Mutinelli F. Identification of undeclared sources of animal origin in canine dry foods used in dietary elimination trials. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2013; 97 Suppl 1: 32-8.

Rosser EJ, Jr. Diagnosis of food allergy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 259-62.

ROUDEBUSH P, COWELL CS. Results of a hypoallergenic diet survey of veterinarians in North America with a nutritional evaluation of homemade diet prescriptions. *Vet Dermatol* 1992; 3: 23-8.

ROUDEBUSH P, GROSS KL, LOWRY SR. Protein characteristics of commercial canine and feline hypoallergenic diets. *Vet Dermatol* 1994; 5: 69-74.

Roudebush P, Guilford, W.G. and Shanley K.J. Adverse reactions to food. In: Small Animal Clinical Nutrition. Hand MS, Thatcher, C.D, Remillard, R.L, and Rodebush, P., ed. Missouri: Mark Morris Institute 2000: 431-53.

Rozenfeld P, Docena GH, Anon MC, Fossati CA. Detection and identification of a soy protein component that cross-reacts with caseins from cow's milk. Clin Exp Immunol 2002; 130: 49-58.

Rudeschko O, Fahlbusch B, Henzgen M, Schlenvoigt G, Herrmann D, Vieths S, Jager L. Investigation of the stability of apple allergen extracts. Allergy 1995; 50: 575-80.

Ruedl C, Rieser C, Bock G, Wick G, Wolf H. Phenotypic and functional characterization of CD11c+ dendritic cell population in mouse Peyer's patches. Eur J Immunol 1996; 26: 1801-6.

Sampson HA. Immunologic Mechanisms in Adverse reactions to Foods. Immunol Allergy Clin North Am 1991; 11: 701-16.

Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med 1992; 327: 380-4.

Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol 1999a; 103: 717-28.

Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 1999b; 103: 981-9.

Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 891-6.

Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, Dubois AE, Beyer K, Eigenmann PA, Spergel JM, Werfel T, Chinchilli VM. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American

Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1260-74.

Sampson HA, Agbotounou W, Thébault C, Charles R, Martin L, Yang WH, Sussman GL, Brown-Whitehorn TF, Nadeau KC, Cheema AS, Leonard SA, Pongracic JA, Sauvage C, Assa'ad AH, de Blay F, Bird JA, Tilles SA, Boralevi F, Bourrier T, Shreffler WG, Hébert J, Green TD, van Wijk RG, Knulst AC, Kanny G, Kowalski ML, Schneider LC, Benhamou PH, Dupont C. Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) Is Effective and Safe to Treat Peanut Allergy: A Multi-National Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Phase IIb Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: AB390.

Sánchez J, Fernández-Caldas E, Ibáñez M, Martínez M. Reactividad cruzada de las legumbres. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31: 151-61.

Sanderson IR, Walker WA. Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update). *Gastroenterology* 1993; 104: 622-39.

Saridomichelakis MN, Marsella R, Lee KW, Esch RE, Farmaki R, Koutinas AF. Assessment of cross-reactivity among five species of house dust and storage mites. *Vet Dermatol* 2008; 19: 67-76.

Scheinecker C, McHugh R, Shevach EM, Germain RN. Constitutive presentation of a natural tissue autoantigen exclusively by dendritic cells in the draining lymph node. *J Exp Med* 2002; 196: 1079-90.

Shanti KN, Martin BM, Nagpal S, Metcalfe DD, Rao PV. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. *J Immunol* 1993; 151: 5354-63.

Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1195-202.

Shreedhar VK, Kelsall BL, Neutra MR. Cholera toxin induces migration of dendritic cells from the subepithelial dome region to T- and B-cell areas of Peyer's patches. *Infect Immun* 2003; 71: 504-9.

Shreffler WG, Castro RR, Kucuk ZY, Charlop-Powers Z, Grishina G, Yoo S, Burks AW, Sampson HA. The major glycoprotein allergen from *Arachis hypogaea*, Ara h 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a Th2 adjuvant in vitro. *J Immunol* 2006; 177: 3677-85.

Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998; 133: 214-9.

Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S114-22.

Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 582-6.

Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 881-90.

Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 159-65.

Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S470-5.

Sicherer SH, Sampson HA. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 491-503; quiz 4-5.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60: 261-77.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S116-S25.

Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1322-6.

Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 594-602.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 291-307; quiz 8.

Skamstrup Hansen K, Vestergaard H, Stahl Skov P, Sondergaard Khinchi M, Vieths S, Poulsen LK, Bindslev-Jensen C. Double-blind, placebo-controlled food challenge with apple. *Allergy* 2001; 56: 109-17.

Smaldini P, Curciarello R, Candreva A, Rey MA, Fossati CA, Petrucci S, Docena GH. In vivo evidence of cross-reactivity between cow's milk and soybean proteins in a mouse model of food allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 335-46.

Soller L, Ben-Shoshan M, Harrington DW, Fragapane J, Joseph L, St Pierre Y, Godefroy SB, La Vieille S, Elliott SJ, Clarke AE. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 986-8.

Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, Liacouras CA. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 461-7.e5.

Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S73-80.

Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. 3. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. *Pediatr Res* 1984; 18: 588-94.

Syed A, Garcia MA, Lyu SC, Bucayu R, Kohli A, Ishida S, Berglund JP, Tsai M, Maecker H, O'Riordan G, Galli SJ, Nadeau KC. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 500-10.

Szepfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, Kraft D, Ebner H. Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 932-42.

Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54-8.

Tay TR, Bosco J, Aumann H, O'Hehir R, Hew M. Elevated total serum immunoglobulin E (>1000 IU/mL): implications? *Intern Med J* 2016; 46: 846-9.

Taylor SL, Lemanske RF, Jr., Bush RK, Busse WW. Food allergens: structure and immunologic properties. *Ann Allergy* 1987; 59: 93-9.

Teuber SS, Del Val G, Morigasaki S, Jung HR, Eisele PH, Frick OL, Buchanan BB. The atopic dog as a model of peanut and tree nut food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 921-7.

Thyagarajan A, Jones SM, Calatroni A, Pons L, Kulis M, Woo CS, Kamalakannan M, Vickery BP, Scurlock AM, Wesley Burks A, Shreffler WG. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1197-205.

Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of

food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 3-25.

Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1301-8; quiz 9-10.

Vaden SL, Hammerberg B, Davenport DJ, Orton SM, Trogon MM, Melgarejo LT, VanCamp SD, Williams DA. Food Hypersensitivity Reactions in Soft Coated Wheaten Terriers with Protein-Losing Enteropathy or Protein-Losing Nephropathy or Both: Gastroscopic Food Sensitivity Testing, Dietary Provocation, and Fecal Immunoglobulin E. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 60-7.

Valenta R, Kraft D. Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 893-5.

Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology* 2015; 148: 1120-31 e4.

van Beresteijn EC, Meijer RJ, Schmidt DG. Residual antigenicity of hypoallergenic infant formulas and the occurrence of milk-specific IgE antibodies in patients with clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 365-74.

Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1314-20.

Van Hoeyveld EM, Escalona-Monge M, de Swert LF, Stevens EA. Allergenic and antigenic activity of peptide fragments in a whey hydrolysate formula. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1131-7.

van Kampen V, Sander I, Quirce S, Bruning T, Merget R, Raulf M. IgE sensitization to lupine in bakers - cross-reactivity or co-sensitization to wheat flour? *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 166: 63-70.

van Ree R, Poulsen LK, Wong GW, Ballmer-Weber BK, Gao Z, Jia X. [Food allergy: definitions, prevalence, diagnosis and therapy]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2015; 49: 87-92.

Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibanez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J, Wickman M, Sampson HA. Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 603-7.

Verlinden A, Hesta M, Millet S, Janssens GP. Food allergy in dogs and cats: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46: 259-73.

Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, Burk C, Hiegel A, Carlisle S, Christie L, Perry TT, Pesek RD, Sheikh S, Virkud Y, Smith PB, Shamji MH, Durham SR, Jones SM, Burks AW. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 468-75.

Villalta D, Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, Roncarolo D, Amato S, Mistrello G. Detection of a novel 20 kDa shrimp allergen showing cross-reactivity to house dust mites. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010; 42: 20-4.

Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, Caminiti L, Crisafulli G, Rulli I, Pajno GB. Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 594-8.

Vlieg-Boerstra BJ, Duiverman EJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Dubois AE. Should children with a history of anaphylaxis to foods undergo challenge testing? *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1935-42.

Walsh BJ, Hill DJ, Macoun P, Cairns D, Howden ME. Detection of four distinct groups of hen egg allergens binding IgE in the sera of children with egg allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 183-91.

Walton GS. Skin responses in the dog and cat to ingested allergens. Observations on one hundred confirmed cases. *Vet Rec* 1967; 81: 709-13.

Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, Stapel SO, Bruijnzeel-Koomen CA, Aalberse RC, Bast BJ, Knulst AC, van Ree R. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 435-42.

White SD. Food hypersensitivity in 30 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 695-8.

Willis-Mahn C, Remillard R, Tater K. ELISA testing for soy antigens in dry dog foods used in dietary elimination trials. *J Am Anim Hosp Assoc* 2014; 50: 383-9.

Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Schafer C, Reese I, Saloga J, Treudler R, Zuberbier T, Wassmann A, Fuchs T, Dolle S, Raithel M, Ballmer-Weber B, Niggemann B, Werfel T. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens: Guidelines from the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Dermatology Society (DDG), the Association of German Allergologists (AeDA) and the Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA). *Allergo J Int* 2014; 23: 1-16.

Wuthrich B, Straumann F. Pollen cross-reactivity. Can we establish a link between the in vitro results and the clinical situation? *Allergy* 1997; 52: 1187-93.

Zimmer A, Bexley J, Halliwell RE, Mueller RS. Food allergen-specific serum IgG and IgE before and after elimination diets in allergic dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 144: 442-7.

IX. ANHANG

1. Herleitung der Formel zur Berechnung der Sensitivitätsanalyse der Odds Ratios

In diesem logistischen Regressionsmodell wird die logarithmierte Chance, dass das Merkmal Allergie 1 auftritt, durch die beiden Einflussvariablen Allergie 2 und die Allergieanfälligkeit beschrieben. Das Modell lässt sich nun folgendermaßen parametrisch als Gleichung darstellen:

$$\log(\gamma(\overline{Allergen1}, Allergen1 | Allergen2, Allergieanfälligkeit)) =$$

$$\log\left(\frac{P(Allergen1 = 1 | Allergen2, Allergieanfälligkeit)}{P(A1 = 0 | Allergen2, Allergieanfälligkeit)}\right) =$$

$$\beta_0 + \beta_1 \bar{\mathbb{I}}(Allergen2) + \beta_2 x_A + \varepsilon$$

(1.1)

Die Dummy-Variable $\bar{\mathbb{I}}(Allergen2)$ sei folgendermaßen definiert:

$$\bar{\mathbb{I}}(Allergen2) =$$

$$\begin{cases} 1, & \text{falls Antigen – Antikörper – Reaktion mit Allergen2 auftritt} \\ 0, & \text{falls Antigen – Antikörper – Reaktion mit Allergen2 **nicht** auftritt} \end{cases}$$

(1.2)

Somit kann $\gamma(\overline{Allergen1}, Allergen1 | Allergen2, Allergieanfälligkeit)$ durch die beiden Merkmale *Allergen 2* und *Allergieanfälligkeit* dargestellt werden. β_0 ist als Achsenabschnitt zu interpretieren, β_1 als Einfluss der Antigen-Antikörper Reaktion mit *Allergen 2* und β_2 als Einfluss der Allergieanfälligkeit.

All diese Schätzer ($\beta_0, \beta_1, \beta_2$) werden mithilfe von R berechnet. Der normalverteilte, zufällige Teil ε ist im Durchschnitt 0 und hat somit keine Auswirkungen auf die Prognose anhand dieses Modells. ε muss jedoch in diesem Modell aufgenommen werden, damit die Gleichheit gilt. Somit werden alle Abweichungen von der Prognose des Modells von wirklichen Werten erklärt.

Um nun zu den bereinigten Odds Ratios zu gelangen, wird betrachtet, wie diese bereits definiert wurden:

$$\gamma(A1, \overline{A1} \mid A2 = 1, A2 = 0) = \frac{\gamma(A1, \overline{A1} \mid A2 = 1)}{\gamma(A1, \overline{A1} \mid A2 = 0)}$$

Der Nenner $\gamma(A1, \overline{A1} \mid A2 = 1)$ sieht der Modellgleichung der logistischen Regression bereits sehr ähnlich. Er ist sogar identisch mit dieser, nur wird eine bestimmte Ausprägung der Einflussvariablen *Allergen 2* vorausgesetzt und die Allergieanfälligkeit spielt keine Rolle. Im Zähler geschieht das Gleiche. Diese Analogie beruht darauf, dass sich die Odds Ratios aus dem Verhältnis von zwei Chancen zueinander ergeben und da genau diese Chancen mit dem logistischen Modell logarithmiert erklärt werden können, sind diese bis auf die Bedingung der Allergieanfälligkeit identisch.

Da, wie gerade geschrieben, mit diesem Modell die logarithmierten Chancen modelliert werden, wird die Modellgleichung exponiert, um die eigentlichen Chancen ausrechnen zu können.

Diese Rechenoperation wird durchgeführt, da die Exponentialfunktion die Umkehrfunktion des natürlichen Logarithmus ist.

Damit ergibt sich:

$$\gamma(\overline{Allergen1}, Allergen1 \mid Allergen2, Allergieanfälligkeit) = \exp(\beta_0 + \beta_1 \overline{Allergen2} + \beta_2 x_A + \varepsilon)$$

Um die bereinigten Odds Ratios berechnen zu können wird nicht nur der zufällige Störterm ε weggelassen, da dieser im Durchschnitt 0 ist, sondern es ist auch zu sehen, dass sich der Term $\beta_2 x_A$ im Zähler und Nenner ausgleicht. Im Zähler und Nenner stehen ähnliche Ausdrücke, es ist jedoch bekannt, dass Allergen 2 im Zähler zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion führt und im Nenner nicht. Somit fällt nach (1.2) der Term β_1 im Nenner raus.

$$\begin{aligned} \gamma(\overline{Allergen1}, Allergen1 \mid Allergen2 = 1, Allergen2 = 0) \\ = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 + \beta_2 x_A)}{\exp(\beta_0 + \beta_2 x_A)} = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\exp(\beta_0 + \beta_1) \exp(\beta_2 x_A)}{\exp(\beta_0) \exp(\beta_2 x_A)} &= \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1)}{\exp(\beta_0)} = \frac{\exp(\beta_0) \exp(\beta_1)}{\exp(\beta_0)} \\
&= \exp(\beta_1)
\end{aligned}
\tag{1.3}$$

Mithilfe dieser Rechnung ist zu sehen, dass die bereinigte Odds Ratio Statistik immer der exponierte Schätzer β_1 ist.

Der Zusammenhang zwischen der Allergieanfälligkeit und der logarithmierten Chance muss nicht wie in (1.1) linear geschätzt werden, sondern kann auch durch eine unbestimmte Funktion geschätzt werden.

Nun wird der Einfluss der Allergieanfälligkeit auf $\log(\gamma(\text{Allergen1}, \overline{\text{Allergen1}} | \text{Allergen2}, \text{Allergieanfälligkeit}))$ als unbestimmte Funktion geschätzt und nicht mehr linear.

$$\begin{aligned}
&\log(\gamma(\text{Allergen1}, \overline{\text{Allergen1}} | \text{Allergen2}, \text{Allergieanfälligkeit})) \\
&= \beta_0 + \beta_1 \overline{\text{Allergen1}} + f(x_A) + \varepsilon
\end{aligned}$$

Diese Funktion $f(x_A)$ soll nun mithilfe eines penalisierten Polynom-Splines geschätzt werden.

Definition Polynom-Spline:

Eine unbestimmte Funktion f , für die $f: [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ gilt, heißt Polynom-Spline vom Grad $l \geq 0$ mit m Knoten $\alpha = k_1 < \dots < k_m = b$, falls f $(l - 1)$ -mal stetig differenzierbar ist und f in den Intervallen zwischen den Knoten $(k_j, k_{j+1}) \forall j = 1, \dots, m$ ein Polynom des Grades l ist.

Generell werden diese Funktionen durch Linearkombinationen von d Basisfunktionen B dargestellt, womit sich das Modell wieder parametrisch schreiben lässt.

$$\begin{aligned}
& \log(\gamma(\text{Allergen1}, \overline{\text{Allergen1}} \mid \text{Allergen2}, \text{Allergieanfälligkeit})) \\
&= \beta_0 + \beta_1 \bar{\mathbb{I}}(\text{Allergen2}) + f(x_A) + \varepsilon \\
&= \beta_0 + \beta_1 \bar{\mathbb{I}}(\text{Allergen2}) + \sum_{j=2}^{d+1} \beta_j B_j(x) + \varepsilon
\end{aligned}$$

Es wird die *Basis der trunkierten Potenzen* verwendet, womit sich diese Basisfunktionen $B_2(x), \dots, B_{d+1}$ folgendermaßen schreiben lassen.

Definition Basis der trunkierten Potenzen:

Mit den gewählten Knoten $k_l, \dots, k_m, l \geq 0$ und

$$(x - k_j)_+ = \begin{cases} (x - k_j), & \text{falls } (x - k_j) > 0 \\ 0, & \text{falls } (x - k_j) \leq 0 \end{cases}$$

In diesem neuen Modell sind nun nicht mehr, wie im linearen Modell, 3 Parameter zu schätzen, sondern $d + 2$. Einen Parameter für den Achsenabschnitt (β_0), einen für den Einfluss der Antigen-Antikörper-Reaktion mit Allergen B (β_1) und d weitere für die Gewichtung der einzelnen Basisfunktionen ($\beta_2 \dots \beta_{d+1}$). Unter Umständen werden somit zu viele Parameter aus den Daten geschätzt was zu einer unruhigen Prognose führt. Diese unnötigen Parameter können jedoch bei der Schätzung durch eine Penalisierung eliminiert werden.

R rechnet diese Schätzer aus und man kommt analog zu (1.3) auf den bereinigten Odds Ratio Wert.

2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Homologe Allergene in Birkenpollen und Lebensmitteln, die vollständig sequenziert und als rekombinante Allergene beschrieben sind.....	73
Tabelle 2: Überblick über die in den einzelnen Laboren getesteten Allergene. ...	78
Tabelle 3: Gruppierung der Allergene hinsichtlich ihrer phylogenetischen Verwandtschaft.	80
Tabelle 4: Allergenanalyse.....	88

3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: In den USA am häufigsten genutzte Einteilung von Nahrungsmittelallergien.....	6
Abbildung 2: Übersicht der relativen Häufigkeiten aller positiven Ausschläge bezüglich der getesteten Allergene	84
Abbildung 3: Übersicht der absoluten Häufigkeiten aller positiven Ausschläge bezüglich der getesteten Allergene.	85
Abbildung 4: Absolute und relative Häufigkeiten positiver Reaktionen gegen Geflügel- und Fischallergene.	85
Abbildung 5: Absolute und relative Häufigkeiten positiver Reaktionen gegen die Allergene der Wiederkäuergruppe.	86
Abbildung 6: Absolute und relative Häufigkeiten positiver Reaktionen gegen die Allergene der Getreidegruppe.	86
Abbildung 7: Absolute und relative Häufigkeiten positiver Reaktionen gegen die gruppenlosen Allergene.	87
Abbildung 8: Heatmap basierend auf den Ergebnissen der Odds Ratios	89
Abbildung 9: Bereinigte Heatmap der Odds Ratios.....	89
Abbildung 10: Heatmap zur Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Odds Ratios.....	91
Abbildung 11: Allergenpaare mit den höchsten Anteilsschätzern.....	93

X. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Durchführung der Studie und Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. vet. Ralf Mueller herzlichst für die tolle Betreuung dieser Arbeit, die freundliche Unterstützung und die konstruktive Kritik danken. Schon während meines Studiums und besonders während der klinischen Rotation beeindruckte er mich mit seinen Fachkenntnissen und weckte mein Interesse an der Dermatologie. Durch seine stets positive und hilfsbereite Art war es mir eine Freude diese Arbeit unter seiner Betreuung anzufertigen.

Daneben danke ich auch Frau Professor Kathrin Hartmann für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in der Medizinischen Kleintierklinik München anzufertigen

Ich danke dem Institut für Statistik, insbesondere den Studenten um Cornelius Fritz, die mich im Rahmen eines Projektes bei der statistischen Auswertung meiner Daten unterstützt haben.

Herzlichen Dank an LABOKLIN – Labor für klinisch Diagnostik GmbH & Co KG und SYNLAB.vet GmbH für die zur Verfügung gestellten Testergebnisse.

Besonders danke ich den Mitarbeitern der Medizinischen Kleintierklinik und meinen Mitdoktoranden in der Dermatologie. Danke, für die Aufnahme in das Team und die schöne gemeinsame Zeit, auch außerhalb der Arbeit.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Ehemann für seine Unterstützung und sein Verständnis. Danke, dass du immer an mich geglaubt und mich stets motiviert hast mein Bestes zu geben.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung meines Studiums und somit dieser Dissertation. Danke, dass ihr mir immer die Freiheit gelassen habt meinen eigenen Weg zu gehen.

Ferner danke ich meinen Freunden, die mich immer wieder aufgemuntert haben, stets ein offenes Ohr für meine Sorgen hatten und mir wertvolle Hilfestellungen gegeben haben.